

641.1/.3

Б 391

БЕЗВРЕДНОСТЬ

ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

БЕЗВРЕДНЫЕ ПИЩЕВЫЕ П

Под редакцией Говарда Р. Робертс

Перевод с английского М. Б. Роз
под редакцией А. М. Копелева



МОСКВА
АГРОПРОМИЗДАТ
1986

Food Safety

Edited by

HOWARD R. ROBERTS

Vice President, Science and Technology
National Soft Drink Association

A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION
John Wiley & Sons
New York · Chichester · Brisbane

БЕЗВРЕДНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Под редакцией Говарда Р. Робертса

Перевод с английского М. Б. Розенберга
под редакцией А. М. Копелева



МОСКВА
АГРОПРОМИЗДАТ
1986

Food Safety

Edited by

HOWARD R. ROBERTS, PH.D.

Vice President, Science and Technology
National Soft Drink Association

A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION

John Wiley & Sons
New York · Chichester · Brisbane · Toronto

ББК 36

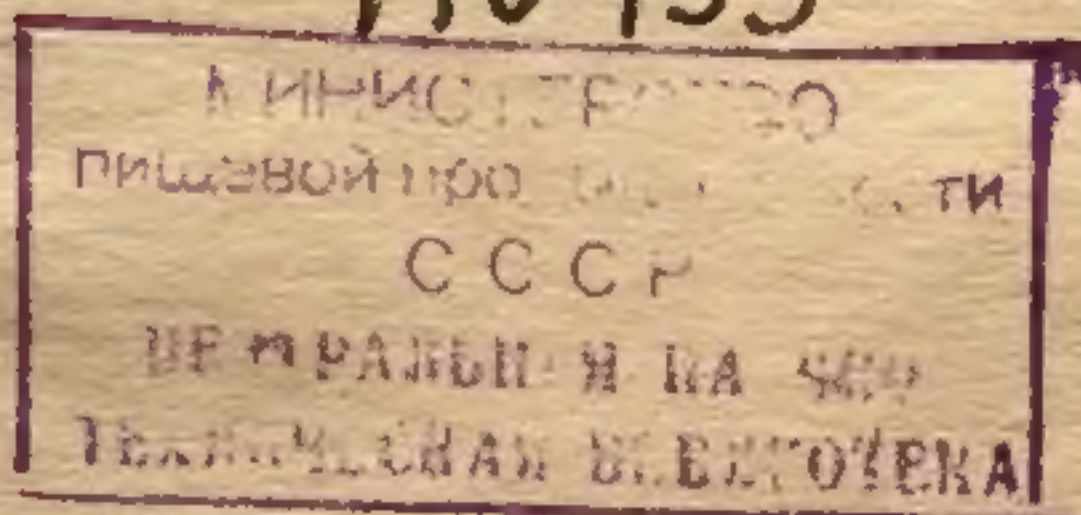
Б 40

УДК 664.019.001.5-03

~~663/664~~
644.1/.3
Б-391

Г. Р. Робертс, Э. Х. Март, В. Дж. Сталтс, А. К. Монро,
С. М. Шарбоно, Дж. В. Родрикс, А. Е. Поланд, Дж. Доулл

170453



Б 40 **Безвредность пищевых продуктов.** Г. Р. Робертс, Э. Х. Март, В. Дж. Сталтс и др./Под ред. Г. Р. Робертса.— Пер. с англ.— М.: Агропромиздат, 1986.— 287 с.

В книге американских и канадских ученых изложены результаты систематического исследования пищевых продуктов с точки зрения их безопасности. Приведены данные, суммирующие информацию, касающуюся частоты и причин пищевых интоксикаций, а также заболеваний, возникающих в результате неправильного потребления пищевых продуктов. Рассмотрены признаки токсичности витаминов, источники промышленных и естественных химических загрязнений пищевых продуктов, а также заражения их микроорганизмами. Значительное внимание уделено различным добавкам к пищевым продуктам и пищевым красителям.

Книга предназначена для специалистов пищевой промышленности.

Б 2901000000—070 24—85
035(01)—86

ББК 36

ТП изд-ва «Легкая и пищ. пром.»

© 1981 by John Wiley & Sons, Inc.

© Предисловие, перевод на русский язык ВО «Агропромиздат», 1986

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	3
Предисловие	5
Глава 1. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ В ПЕРСПЕКТИВЕ (Г. Р. Робертс)	6
История безопасности питания	7
Федеральные законы, касающиеся пищевых продуктов	8
Опасности пищевого происхождения	9
Опасности микробного происхождения	10
Опасности питательных веществ	11
Опасности, связанные с загрязнениями из внешней среды	12
Опасности естественного происхождения	13
Опасности пищевых добавок и красителей	14
Оценка безвредности компонентов пищевых продуктов	15
Список использованной литературы	16
Глава 2. ОПАСНОСТИ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (Э. Х. Март)	18
Возбудители заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов	18
Распространенность заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов	23
Стафилококковое пищевое отравление	24
Симптомы заболевания	24
Микроорганизм	25
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	25
Стафилококковые энтеротоксины	25
Пищевые продукты, вызывающие стафилококковую интоксикацию	29
Ботулизм	30
Симптомы и лечение заболевания	32
Микроорганизм	33
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	34
Ботулинические токсины	35
Пищевые продукты, вызывающие вспышки ботулизма	35
Интоксикация <i>Clostridium Perfringens</i>	36
Симптомы заболевания	37
Микроорганизм	37
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	38
Энтеротоксин <i>Clostridium Perfringens</i>	39
Пищевые продукты, вызывающие интоксикацию	40
Сальмонеллез	40
Симптомы и лечение заболевания	41
Микроорганизмы	43
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизмов	45
Причины заболевания	53
Пищевые продукты, вызывающие сальмонеллез	54
Другие заболевания, связанные с употреблением пищевых продуктов	54
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	55
Энтеропатогенные <i>E. coli</i>	55
<i>Yersinia enterocolitica</i>	58
<i>Bacillus cereus</i>	58
Вирусы	60
Борьба с заболеваниями, связанными с употреблением пищевых продуктов	60
Список использованной литературы	62
Глава 3. ОПАСНОСТИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (В. Дж. Сталтс)	66
Основные питательные вещества и их функции	67
Витамины	73
Витамин А	74
Витамин D	76
Витамин Е	77
Витамин К	78

Взаимодействие витаминов А, D, Е, К	79
Водорастворимые витамины	80
Антивитамины, или антагонисты витаминов	83
Витаминные и минеральные добавки	85
Белки и аминокислоты	86
Потребность	86
Токсичность	87
Углеводы	91
Потребность	92
Токсичность	94
Алкоголь	96
Жиры и другие липиды	98
Потребность	98
Токсичность	99
Микроэлементы	101
Иод	104
Железо	105
Цинк	108
Медь	109
Фтор	110
Марганец	111
Кобальт	112
Селен	113
Хром	114
Молибден	114
Безопасность диеты в целом	115
Тенденции диеты	116
Современная диета в США	118
Изменения в диете	120
Модные диеты	121
Цели и направления диеты	121
Обогащение пищевых продуктов	123
Выводы	126
Список использованной литературы	128
Глава 4. ОПАСНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ЗАГРЯЗНЕНИЯМИ	
ИЗ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (А. К. Моисе, С. М. Шарбоно)	134
Промышленные загрязнения	136
Полихлордифенилы	137
Диоксины	139
Пентахлорфенол	139
Полихлордибензофураны	140
Гексахлорбензол	140
Мирекс	140
Дихлордифенилтрихлорэтан	141
Ртуть	141
Свинец	142
Кадмий	142
Мышьяк	143
Олово	143
Полибромдифенилы	144
Загрязнения из естественных источников	145
Ртуть	146
Кадмий	147
Мышьяк	147
Олово	148
Метаболизм и токсикология загрязнений из окружающей среды	148
Полихлордифенилы	149
Кадмий	150
Мышьяк	151
Ртуть	154
Свинец	156
Галогенизированные углеводороды	156
Меры контроля	163
Вопросы безопасности	164
Список использованной литературы	165

Глава 5. ОПАСНОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (Дж. В. Родрикс, В. А. Поланд)	170
Опасности, содержащиеся в пищевых продуктах	172
Существенные компоненты пищевых продуктов растительного происхождения	174
Оксалаты	174
Гликоалкалоиды в картофеле	176
Цианогенные гликозиды	177
Гемагглютинины	178
Кверцетин и подобные ему фенольные смолы, содержащиеся в растениях	178
Карататоксин	179
Фитоалексины	179
Отравление грибами	180
Токсины, вызывающие клеточные повреждения	181
Токсины, поражающие вегетативную нервную систему	182
Токсины, поражающие центральную нервную систему	183
Токсины, вызывающие желудочно-кишечное расстройство	184
Зобогенные вещества, имеющиеся в пищевых продуктах	184
Выводы	186
Природные компоненты почвы и воды, накапливающиеся в пищевых продуктах	186
Метаболиты микроорганизмов, развивающихся в пищевых продуктах	187
Микотоксины	187
Афлатоксины	188
Патулин	192
Зеараленон	194
Трихотецены	196
Охратоксин	199
Стеригматоцистин	201
Другие микотоксины	202
Соединения растительного происхождения, загрязняющие продукты	203
Коннин	203
Пирролизидиновые алкалоиды	203
Морские токсины	205
Паралитическое отравление моллюсками и ракообразными	206
Сигуатера	209
Отравление тетродотоксином	211
Скомброидное отравление	212
Другие токсичные вещества	213
Соединения, образующиеся при хранении, переработке и приготовлении пищевых продуктов	213
Биологически активные амины	213
Нитрозамины	215
Окисленные жиры	215
Многоядерные ароматические углеводороды	216
Мутагены в жареных продуктах	216
Средства борьбы с опасностями естественного происхождения	217
Опасности природного происхождения в пищевых продуктах	222
Выводы	224
Список использованной литературы	224
Глава 6. ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ (Г. Р. Робертс)	228
Описание и использование пищевых добавок	229
Пищевые добавки — техническое применение термина	232
Воздействие пищевых добавок на человека	233
Технические условия на пищевые добавки	236
Пищевые добавки — юридическое применение термина	236
Общепринятые безопасные вещества (GRAS)	237
Прямые пищевые добавки	241
Примеры GRAS и пищевых добавок	242
Антиоксиданты	242
Нитриты и нитраты	242
Подслащивающие вещества	243
Кофеин	250
Косвенные пищевые добавки	251
Технологические вещества	252
Компоненты упаковки	253

Красители	255
Юридические требования к красителям	255
Апробированные красители	256
Неапробированные красители	258
Лекарственные препараты, применяемые для сельскохозяйственных животных	261
Природа и применение лекарственных препаратов	262
Юридические положения, касающиеся лекарственных препаратов	263
Требования чувствительности к канцерогенным остаткам в лекарственных препаратах	265
Контроль лекарственных препаратов в перспективе	265
Периодическое обследование пищевых добавок	266
Список использованной литературы	267
 Глава 7. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ (Дж. Доулл)	270
Наука и общественная политика	272
Вопросы токсикологии, требующие ответа типа «да — нет»	273
Исследования токсичности и безопасности	274
Экстраполяция на человека данных, полученных в опытах на животных	27
Модель для исследования токсичности	276
Методика оценки риска	277
Контроль безопасности питания	278
Выводы	282
Список использованной литературы	283

Говард Р. Робертс, Элмер Х. Март,
Яла Джин Сталтс, Айан К. Монро,
Сильвия М. Шарбоно, Джозеф В. Родрикс,
Альберт Е. Поланд, Джон Доулл

БЕЗВРЕДНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Заведующая редакцией Л. В. Корбут
Редактор Е. Н. Соколова
Художник Б. Г. Дударев
Художественный редактор Т. Н. Мельникова
Технический редактор Т. С. Пронченкова
Корректоры Г. Ю. Волкова, Т. М. Завгородняя

ИБ № 5305

Сдано в набор 11.09.84. Подписано в печать 11.12.85. Формат 60×90¹/₁₆. Бумага кн.-жур-
нальная. Литературная гарнитура. Высокая печать. Усл. п. л. 18. Усл. кр.-отт. 18.
Уч.-изд. л. 21,23. Тираж 7000 экз. Заказ 2053. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени ВО «Агропромиздат», 107807, ГСП, Москва, Б-53,
Садовая-Спасская ул., 18.

Ленинградская типография № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского
объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при
Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной тор-
говли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Актуальность проблемы данной книги не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время непрерывно расширяется ассортимент пищевых продуктов, изменяется характер питания, в производство, хранение и распределение продуктов питания внедряются новые технологические процессы, применяется все возрастающее количество различных химических соединений и т. п. Часто все это является небезразличным для организма человека. Определенную опасность с точки зрения попадания токсичных веществ в пищевые продукты представляет загрязнение окружающей среды промышленными отходами, а также расширяющееся использование химикатов в сельском хозяйстве.

Книга построена на основании предложенной авторами классификации рассматриваемых опасностей, что обеспечивает удобство изложения разнородного материала, касающегося различных областей физиологии, биохимии, токсикологии, микробиологии, пищевой технологии и пр.

При описании инфекционных заболеваний, передающихся при употреблении пищевых продуктов, рассмотрены условия их возникновения и распространения, вызывающие их патогенные микроорганизмы, факторы, влияющие на жизнедеятельность и развитие возбудителей в пищевых продуктах. Основное внимание уделено наиболее часто встречающимся заболеваниям: стафилококковому пищевому отравлению, ботулизму и сальмонеллезам. Приведены данные о распространенности, сжато изложены клиническая картина и лечение, а также меры по предотвращению возникновения вспышек заболеваний.

Кратко изложены физиологические функции основных питательных веществ (белков, жиров, углеводов), витаминов, микроэлементов, суточная потребность в них организма человека, подробно рассмотрены токсические свойства этих веществ. Показана роль недостаточного или избыточного поступления питательных веществ в возникновении ряда патологических состояний. Описаны попытки создания «идеальной» диеты, приведены рекомендации по рациональному питанию, направленные на достижение оптимального соотношения в пищевом рационе всех питательных веществ. С учетом приведенных данных рассмотрено обогащение пищевых продуктов питательными веществами, что имеет практическую ценность.

Подробно рассмотрены химические загрязнения, которые могут попадать в пищевые продукты из окружающей среды. Основное внимание обращено на химические соединения

промышленного происхождения. Рассмотрены технологические процессы, служащие источниками этих загрязнений, пути попадания их в окружающую среду и в пищевые продукты, а также виды продуктов, подвергающиеся загрязнению. Описаны превращения рассматриваемых химических соединений в организме, скорость их выведения и токсические свойства в зависимости от химического строения. Изложены административные меры, направленные на регуляцию содержания в пищевых продуктах вредных веществ, попадающих из окружающей среды.

Столь же подробно рассматриваются вещества естественного происхождения, представляющие опасность для человека при поглощении их пищей. Из веществ растительного происхождения описаны оксалаты, алкалоиды (соланин), цианогенные гликозиды, грибные яды и некоторые другие. Приведены сведения об их химической структуре, растениях-продуцентах, токсических свойствах и условиях реализации неблагоприятного действия на организм человека. Представляет интерес подробная классификация грибных ядов, основанная на механизме их действия, перечислены виды токсичных грибов, описана клиническая картина отравления.

Много места уделено рассмотрению токсинов, воздействующих на организм человека при употреблении в пищу определенных видов морских животных, рассмотрены условия, способствующие возникновению отравлений человека, и меры по борьбе с ними.

Отдельно рассмотрены токсичные вещества, образующиеся в пищевых продуктах при хранении и кулинарной обработке.

Значительное место в книге отведено влиянию на здоровье человека пищевых добавок. Приведено определение пищевой добавки, основные области их применения. Даны списки веществ, как разрешенных, так и запрещенных для применения в качестве пищевых добавок, изложены причины запрещения их использования. В качестве конкретных примеров рассмотрено применение антиоксидантов, подслащивающих веществ, пищевых красителей с точки зрения влияния на здоровье. Показана возможность воздействия на человека веществ, применяемых в животноводстве или используемых при упаковке продуктов.

Описывается методика научного исследования, необходимого для подтверждения безопасности потребления с пищей различных веществ. Особое внимание в книге уделено рассмотрению веществ, обладающих известным или предполагаемым канцерогенным действием. Достоинством книги является наличие четко сформулированных выводов и рекомендаций по решению затрагиваемых проблем. Книга под редакцией Г. Робертса будет полезной для работников пищевой промышленности, а также содержит сведения, интересные для специалистов по гигиене питания.

А. М. Копелев

Безв
часто о
ние об
осужда
пищевые
ния из о
направл
проблем
значение
ностей, а
в перспек
телей. Ка
системати
сти, значе
Каждая
ной област
для предст
Эта кни
пищевых п
авторы отд
щего читат
ной области
Вашингтон.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Безвредность пищевых продуктов — это один из наиболее часто обсуждаемых вопросов современности. Однако обсуждение обычно сосредоточивается на отдельных вопросах, т. е. осуждают или защищают отдельную пищевую добавку или все пищевые добавки в целом, порицают или игнорируют загрязнения из окружающей среды, превозносят или критикуют цели и направления диеты, но попыток систематической оценки всей проблемы было предпринято мало. В последнем и заключается значение данной книги. Основные области потенциальных опасностей, ассоциируемые с пищевыми продуктами, рассмотрены в перспективе с учетом относительного их риска для потребителей. Каждая область потенциальной опасности исследуется систематически относительно ее природы, степени выраженности, значения.

Каждая глава — это самостоятельное исследование в данной области, но написана в соответствии с другими главами для представления общей перспективы безопасности питания.

Эта книга будет полезна специалистам в области технологии пищевых продуктов, биологии и здравоохранения. Кроме того, авторы отдельных глав подготовили свои материалы для общего читателя, не имеющего специальной подготовки в данной области.

Говард Р. Робертс

Вашингтон. Январь 1981 г.

Глава 1. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ В ПЕРСПЕКТИВЕ

(Г. Р. Робертс)

Статьи в газетах и журналах, передачи по телевидению и радио, научная и техническая литература, деятельность правительства и опросы общественного мнения выражают озабоченность пищевой ценностью и безвредностью (безопасностью) потребляемых пищевых продуктов. Например, в последние годы в разнообразных популярных книгах и правительственных отчетах большое внимание уделялось таким вопросам, как внесение добавок в пищевые продукты, роль диеты в акселерации, в возникновении сердечных и опухолевых заболеваний, а также значение витаминов [1—11]. Множество книг посвящено вопросам питания, составлению диет и пр. [12—14]. Конгресс также неоднократно обращался к проблеме питания. Кроме рассмотрения вопросов, касающихся сахара и нитрита, конгресс дал рекомендации относительно национальных целей диеты [15], а также развернул дискуссию в среде специалистов по питанию [16] с целью общей проверки политики безопасности питания [17, 18].

Озабоченность безвредностью питания возрастала и усиливалась из-за довольно значительных изменений в характере пищевых продуктов, в особенности тех, которые мы потребляем за последние 20 лет. В течение этого периода продолжалась миграция населения в городские районы, что сопровождалось концентрацией и механизацией сельскохозяйственного производства. В настоящее время около 5 % нашего населения производит не только продукты, потребляемые в нашей стране, но также продукты, которые вывозятся в другие части земного шара. Эта высокоэффективная система производства, обработки и распределения не только обеспечила наличие и разнообразие продуктов, требуемых при современном уровне жизни, но вызвала также широкие протесты.

Примерно 55 % продуктов подвергается обработке до распределения, а общая стоимость ежегодно потребляемых продуктов равна почти 200 млрд. долларов. Благодаря этому расширяется ассортимент и качество пищевых продуктов в супермаркетах — от 5000 до 10000 наименований. Одной из отличительных черт современной жизни является то, что более $\frac{1}{3}$ средств, расходуемых на продукты, тратится на покупку готовых кулинарных изделий или на питание вне дома. Поэтому необходимо и дальше увеличивать долю таких изделий на покупку и потребление их вне дома. К вопросам питания растет и личный интерес, поскольку в США мало имеется семей.

в которых, по крайней мере, один член семьи в то или иное время не находился бы на диете для регулирования своей массы или исключения из питания различных компонентов (например, вегетарианство).

ИСТОРИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПИТАНИЯ

Современное отношение к вопросам безопасности питания возникло относительно недавно, однако история этой проблемы началась давно. Действительно, первым токсикологом был, вероятно, первобытный человек, который сделал вывод о том, что неизвестные растения и фрукты пригодны в пищу в том случае, если они без очевидного вреда потребляются животными. Интересно отметить, что миллионы лет спустя мы принимаем решения о безопасности продуктов, наблюдая за потребляющими их животными, хотя в настоящее время наши знания значительно расширились. Однако, наблюдение за животными не решало всей проблемы. Таннахилл [19] отмечает, что неандертальцы, питание которых зависело от охоты, рыбной ловли и сбора растений, страдали авитаминозами, сезонной недостаточностью питания, отравлениями растениями и загрязненными пищевыми продуктами.

Первобытные люди, не имея никаких средств для сохранения продуктов, очевидно, потребляли мясо после охоты, не обращая или обращая очень мало внимания на порчу мяса. Позднее они признали значение замораживания и сушки для сохранения качества мяса и рыбы, если климат позволял это сделать, а также копчения продуктов. Широкое распространение получило также использование соли, но проблема сохранения других продуктов оставалась острой в течение многих тысячелетий.

Во времена неолита, очевидно, использовали еще один процесс — предшественник современной пищевой технологии — варку. В то время, когда стало известно явление ферментации, количество пищевых добавок пополнилось и появились такие продукты, как хлеб, пиво и вино. Вопросы загрязнения продуктов все же оставались острыми, несмотря на увеличение разнообразия, улучшение вкусовых качеств.

К далекому прошлому относится также и сушка продуктов. Например, китайские путешественники еще 2000 лет тому назад употребляли в пищу сушеных змей, а в Тибете очень любили смесь из порошкового чая и масла яка [19]. Во времена Колумба, для того чтобы предотвратить заболевания цингой, мореходы питались сушеной говядиной и свиной, а также сухарями. Появление лимонов (содержащих витамин С) смягчило эту проблему и повысило питательность диеты.

Известно, что специи играют большую роль в снабжении населения продуктами питания. Они были среди первых

пищевых добавок и использовались не только для улучшения вкуса продуктов, но и для скрывания вкуса порченных продуктов. Торговля специями была важным фактором в мировой истории, по крайней мере, с 1450 г. до нашей эры в Египте, во времена Римской империи и в средневековый период [19].

С наступлением промышленной революции количество проблем, связанных с безопасностью питания, увеличилось из-за роста урбанизации, а также из-за порчи и загрязнения продуктов. В это время широко распространилась преднамеренная фальсификация пищевых продуктов, которая включала от относительно безвредного добавления отходов мукомольного производства в перец, золы в чай, опилок красного дерева в кофе, до подмешивания меди в маринады, пикротоксина в пиво, синильной кислоты в вино, солей олова и меди в кондитерские изделия. Такая фальсификация, вероятно, и является исторической причиной современного отрицательного отношения общества к пищевым добавкам [21].

Одним из самых значительных событий в истории безопасности питания является первая разработка технологии консервирования Николасом Аппертом в 1809 г. Апперт, претендуя на приз в 12 000 франков, предложенный правительством Франции, добился успеха в сохранении различных продуктов в закупоренных стеклянных банках, нагретых в кипящей воде. Объяснение успеха этого метода с позиций микробиологии не было известно в течение многих лет, но основной подход Апперта используется сегодня в консервной промышленности [21].

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ ЗАКОНЫ, КАСАЮЩИЕСЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

В начале XX в. в нескольких штатах существовали законы о «чистых продуктах», но потребовались настойчивые усилия доктора Гарвея Уайли и его «группы по ядам» для утверждения первого федерального закона в 1906 г. [22, 23]. Закон 1906 г. о чистых пищевых продуктах и лекарственных препаратах отражал существовавшее в то время мнение о том, что продукт может быть чистым или фальсифицированным. Поправки вносились в закон несколько раз, но основные изменения в нем, относящиеся к рассматриваемой нами проблеме безопасности питания, были сделаны в 1958 г. Поправки 1958 г. не только переместили проблему доказательства безопасности пищевых добавок на плечи промышленности, но содержали также определенные особенности, которые вызвали внимание к безопасности питания. Самым главным является так называемый пункт Делани, который запрещает внесение в продукт любых пищевых добавок, влекущих за собой возникновение опухолевых заболеваний у человека или животных. Кроме того, ограничивалось использование любых добавок, за исключением общепринятых безопасных веществ (GRAS). В последующем запрещение цикламатов вызвало указание президента проверить безопасность GRAS-веществ. В свою очередь пересмотр GRAS-веществ вызвал периодический пересмотр всех используемых добавок Федеральным управлением по вопросам качества продовольствия и медикаментов (FDA). Пересмотр Федерального акта о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах (FFD&C Act) также усилил контроль за безопасностью пищевых красителей (в 1960 г.) и лекарственных

препаратов, применяемых в сельском хозяйстве (в 1962 и 1968 гг.). Интересно отметить, что тенденция к усилению законодательного контроля за безопасностью питания была прервана в 1976 г. принятием поправок к акту, касающихся витаминов. Эти поправки были направлены на ограничение контроля FDA за составом и использованием витаминных добавок, а также за содержанием инструкций [24]. Существующий в настоящее время FFD&C Act [25] является во многом свободным собранием слабо связанных между собой независимых подходов к различным аспектам безопасности питания и часто цитируется в различных главах этой книги.

В период после принятия поправок 1958 г., касающихся пищевых добавок, наука сделала значительный шаг вперед, в связи с чем разрешающая способность методов аналитической химии увеличилась от десятых частей процента до частей на миллиард, а в некоторых случаях даже до частей на триллион. Такое увеличение чувствительности привело к обнаружению в пищевых продуктах следов загрязнений, о которых до этого времени не подозревали; встал вопрос о значении таких мельчайших количеств для безопасности питания. Токсикология продвинулась вперед в глубоком исследовании отрицательных эффектов в исследованиях на животных. Появились новые отрасли генетической токсикологии и тератологии. При таком развитии науки усилилось беспокойство по поводу безопасности питания и это подтверждает мысль о том, что абсолютная безопасность пищевых продуктов невозможна.

ОПАСНОСТИ ПИЩЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Сказанное ранее приводит нас к основному вопросу, поставленному в этой книге: «Являются ли наши пищевые продукты безопасными?» Строго говоря, ответ должен быть отрицательным, так как безопасность подразумевает отсутствие опасности или риска [26, 27]. Как и многие другие стороны жизни, абсолютная безопасность питания невозможна, так как практически нет ни одного компонента наших пищевых продуктов, который бы не был опасен для той или иной части населения. В чем тогда заключается этот риск? На этот вопрос имеется сложный набор ответов, которые могут быть получены путем полного исследования ряда опасностей, связанных с нашей пищей, и относительного риска, который они представляют для здоровья человека. Рекомендуются прочесть отчет Совета по безопасности питания за 1978 г., где представлена научная оценка этого риска [27].

Различные опасности, связанные с пищевыми продуктами, можно объединить в несколько групп. Оценка риска в любой такой группе включает три основных критерия: тяжесть, частоту встречаемости и время наступления эффекта. Тяжесть опасности указывает на тип вызываемого эффекта, изменяющегося от слабо выраженного и временного дискомфорта до более серьезных, но обратимых действий вплоть до необратимых последствий, включая смерть. Частота встречаемости относится к количеству случаев или интенсивности возникновения данного эффекта. Время наступления опасности подразумевает время возникновения эффекта с момента воздействия опасности и может изменяться от немедленного наступления эффекта до отдаленных последствий [28].

Количественная оценка этих трех критериев риска представляет неодинаковые трудности. В некоторых случаях возможны непосредственные наблюдения за человеком, но в большинстве случаев имеются только отрывочные или косвенные данные, основанные на эпидемиологических исследованиях, опытах на лабораторных животных и других системах анализа. Тем не менее можно дать относительную оценку риска для различных областей безопасности питания и получить общую картину всей проблемы безопасности питания путем анализа каждой отдельной области.

Применяя критерии риска, а именно тяжесть, частоту встречаемости и время наступления эффекта, и группируя виды опасности в пять классов, можно получить следующее распределение от максимального до минимального риска: опасности микробного происхождения; опасности питательных веществ; опасности, связанные с загрязнениями из внешней среды; опасности естественного происхождения; опасности пищевых добавок и красителей. Несмотря на то что опасности, связанные с потреблением пищевых продуктов, в понимании общественности обычно располагаются в обратном порядке, или, как сказал Холл [20], в «искаженном» порядке, это распределение приводится и рассматривается несколько раз Водничкой [30], Холлом [31] и Шмидтом [32] и согласуется с мнением большинства технологов пищевой промышленности. Например, в выводах симпозиума, посвященного проблемам связи пищевых продуктов и возникновения рака [33], сказано следующее: «Наиболее важными потенциальными источниками вреда в пищевых продуктах являются, во-первых, микробное заражение, а затем дисбаланс питательных веществ. Риск, представляемый загрязнениями из окружающей среды, примерно в 1000 раз меньше, а риск, представляемый пестицидными остатками и пищевыми добавками, примерно еще в 100 раз меньше. Естественные компоненты пищевых продуктов с большей вероятностью вызывают токсическое действие, чем преднамеренно внесенные пищевые добавки».

Классификация, указанная выше, послужила основой для созыва симпозиума по безопасности питания, проведенного Американским институтом питания в 1978 г. [28, 34—37], от которого берет начало идея создания данной книги.

Ниже дано краткое описание проблем, рассматриваемых в главах по безопасности питания.

Опасности микробного происхождения

Хорошо известно, что пищевые продукты могут служить факторами переноса многих патогенных и токсигенных агентов заболеваний. Возбудители заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов, характеризуются большим разно-

образом. Действие некоторых из них обусловлено токсичными метаболитами, образующимися при развитии микроорганизмов в пищевом продукте до его потребления (например, стафилококковое пищевое отравление и ботулизм). Неблагоприятное действие др. обусловлено потреблением продуктов, содержащих живые микроорганизмы (например, сальмонеллы). В некоторых случаях требуется потребление большого количества живых микроорганизмов, которые образуют споры в пищеварительном тракте и выделяют токсины (например, интоксикация *Clostridium perfringens*). Источник этих опасностей может находиться на ферме, может возникать в период обработки или, вероятнее всего, во время приготовления пищи на предприятии общественного питания или в домашних условиях. Важность этой проблемы вызвала появление в 1975 г. отчета об обусловленных микробами опасностях в пищевых продуктах, разработанного Национальной академией наук [38].

Тяжесть последствий, вызываемых микроорганизмами, изменяется от временного дискомфорта и довольно быстрого выздоровления до острого токсического эффекта при ботулизме, который в зависимости от времени, прошедшего до установления диагноза и начала лечения может иметь очень высокую смертность. Ботулинический токсин является наиболее сильным ядом для человека, причем при оральном приеме смертельная доза равна 0,1—1,0 мкг [39]. Даже обычно менее опасные заболевания, вызванные потреблением пищевых продуктов, могут вызвать тяжелые последствия и быть причиной смерти детей, пожилых и ослабленных людей. Частота возникновения этих заболеваний составляет несколько тысяч случаев в год, как утверждает Федеральный центр борьбы с болезнями в Атланте, однако общее количество случаев может достигать 10 млн. в год [40]. Заболевания, связанные с употреблением пищевых продуктов, развиваются почти сразу. Например, в случае ботулизма симптомы появляются в течение 12—36 ч после употребления продукта, содержащего токсин. Стафилококковая интоксикация развивается в течение 1—6 ч после потребления продукта, а сальмонеллез — в течение 12—18 ч после поглощения микроорганизмов.

Опасности питательных веществ

Опасность пищевых продуктов, связанная с питательными факторами, может рассматриваться с точки зрения недостатка и избытка питательных веществ. Дефицит питательных веществ проявляется такими заболеваниями, как цинга, пеллагра, рахит, бери-бери и базедова болезнь. Некоторые эти заболевания были распространены в Соединенных Штатах в начале XX в., но затем были в большой степени ликвидированы путем улучшения диетического приема и повышения питательности

обычных пищевых продуктов. Однако известно, что избыток питательных веществ, в частности жирорастворимых витаминов и некоторых микроэлементов, также токсичен [41, 42]. Кроме проблем недостатка и избытка питательных веществ существуют и другие различные вопросы, связанные с плохим питанием. Например, результатом плохого питания является повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, к заболеваниям, вызванным пищевыми продуктами, а также к действию загрязнений из окружающей среды. Кроме того, в настоящее время поступает информация об отрицательном влиянии повышенного приема витаминов, микроэлементов и других веществ на здоровье человека. Возникновению хронических заболеваний способствует распространение самолечения мегадозами витаминов, в особенности с учетом существующих сведений о токсичности жирорастворимых витаминов и растущего беспокойства по поводу водорастворимых витаминов. Совет по пищевым продуктам и питанию [43] предупреждал о недопустимости превышения максимального уровня приема микроэлементов из-за их потенциальной токсичности. Значительную потенциальную опасность создает распространение специальных диет, что иллюстрируется проблемами, возникающими при употреблении исключительно определенных жидких белковых препаратов [44].

Частоту встречаемости опасности питательных веществ трудно установить количественно. Заболевания, возникающие при недостаточности питательных веществ, и случаи, связанные с токсичностью витаминов и минеральных веществ, вероятно, встречаются нечасто. В большинстве случаев эффекты, наблюдающиеся при заболеваниях этой категории, могут быть охарактеризованы как отдаленные, хотя возможны также острые токсические воздействия.

Опасности, связанные с загрязнениями из внешней среды

Среди множества химических веществ, воздействию которых подвергается человек, включая природные вещества, наиболее важными являются те, которые здесь классифицируются как загрязнения из внешней среды. Они включают микроэлементы и металлоорганические соединения (мышьяк, ртуть, кадмий, свинец и олово), а также ряд органических соединений [полихлордифенилы (ПХД) и галогенопроизводные углеводородные пестициды]. Эта категория содержит вещества довольно различного химического состава, однако они отличаются некоторыми общими характеристиками реагирования. Загрязнения из внешней среды довольно стабильны и потому персистируют в окружающей среде, имеют тенденцию к биоаккумуляции в пищевой цепи и могут подвергаться биотрансформации с увеличением токсичности. Анализ распространенности и токсичности

загрязнений из окружающей среды показывает [45—47] важность этого класса соединений для проблемы безопасности питания. Тяжесть вызываемых последствий изменяется в широких пределах в зависимости от длительности и степени воздействия. Некоторые из этих веществ (например, свинец, ртуть и полихлордифенилы) вызывают особое беспокойство в случаях внутриутробного воздействия, а также у новорожденных и детей младшего возраста в связи с повышенным накоплением этих веществ. Трудно количественно оценить частоту возникновения эффектов загрязнений из окружающей среды. Ее можно выразить только косвенно, сопоставляя то, что известно о токсичности, со сведениями об экспозиции, полученными при определении количества этих веществ в пищевых продуктах. Величины допустимого уровня загрязнений публикуются в обзорах, что способствует уменьшению их воздействия на человека до минимума. К сожалению, многие потребители считают, что если имеется правительственное одобрение, то загрязненные продукты совершенно безопасны. В соответствии со спектром вызываемых последствий, продолжительность действия этих веществ может изменяться в очень широких пределах. Как указывалось выше, новорожденные и дети младшего возраста вызывают особое беспокойство, так как эффекты, возникающие при кратковременном воздействии загрязнений (например, поражения центральной нервной системы) могут быть причиной длительных последствий.

Опасности естественного происхождения

Десятки и, возможно, даже сотни тысяч соединений, которые имеются в пищевых продуктах в естественных условиях, могут быть частично включены в группу соединений микробного происхождения, а частично — в группу загрязнений из внешней среды. Однако в этой книге они рассматриваются отдельно из-за важной роли, которую играют в пищевых продуктах. Известна только небольшая часть этих веществ, но среди них имеются соединения, которые отличаются острым и хроническим токсическим действием.

Эти соединения включают большой класс веществ, встречающихся в продуктах растительного происхождения: от оксалатов в шпинате до гликоалкалоидов в картофеле и грибных ядов. К этим веществам относятся также микроэлементы и токсикологически важные микотоксины, встречающиеся в зерновых и других продуктах, подверженных поражению плесенью (например, афлатоксины, охратоксины, патулин, зеараленон и трихотеценовые токсины). Другими важными загрязнениями естественного происхождения являются пирролизидиновые алкалоиды и паралитический яд панцирных. Необходимо, кроме того, упомянуть о большом количестве соединений, образующихся

при хранении, обработке или приготовлении продуктов, например, нитрозаминах и многоядерных ароматических углеводородах. В двух статьях Холла [28, 48] дан обзор этих веществ, многие из которых рассматриваются также Национальной академией наук [47].

Эти загрязнения естественного происхождения важны не только из-за их непосредственного потребления человеком, но также из-за их вторичного воздействия, связанного с потреблением съедобных субпродуктов от сельскохозяйственных животных. С точки зрения тяжести поражения этот класс содержит высокотоксичные вещества, а также сильные канцерогены. Частоту возникновения эффектов, обусловленных действием этих компонентов, нельзя точно измерить, но наличие афлатоксина в пищевых продуктах требует повышенного внимания к ним и совершенствования контроля продуктов [49]. Соответственно большому разнообразию возможных эффектов начало действия может изменяться от немедленного до отдаленного.

Опасности пищевых добавок и красителей

Если в качестве критерия использовать общественное мнение, то пищевые добавки и красители занимали бы первое место. Однако с точки зрения риска они занимают место за предыдущими категориями [30—33]. Этот класс включает большое разнообразие веществ: более 2000 прямых добавок и, возможно, около 1000 косвенных, хотя большинство косвенных добавок, вероятно, не остается в конечных продуктах. В соответствии с этим определением в данную категорию необходимо включить также несколько сот лекарственных препаратов, входящих в рацион сельскохозяйственных животных.

Расхождение между общественным мнением и действительной опасностью является в значительной степени результатом недопонимания определения «добавка». В противоположность общественному пониманию большинство прямых пищевых добавок является GRAS — общепринятыми безопасными веществами. Эти вещества, в основном специи и вкусовые вещества, включают многие знакомые пищевые ингредиенты, некоторые из которых, например соль и ряд специй, используются в течение тысячелетий. Анализ информации по безопасности некоторых GRAS-веществ показывает, что около 90 % из них не представляет значительной опасности при потреблении человеком. Остальные, хотя и требуют дополнительного тестирования, для того чтобы отвечать современным научным стандартам, не представляют опасности для человека. Применение других прямых добавок регулируется Федеральным управлением по вопросам качества продовольствия и медикаментов (FDA). Косвенные добавки, которые используются в производстве при обработке и упаковке и могут попадать в продукты, образуют многочисленную группу, но в продуктах, если они и

имеются, то обычно находятся в небольшом количестве, причем во многих случаях эта величина равна частям на миллиард или менее этого. Исследование тяжести, частоты возникновения и времени наступления эффектов этой очень большой группы компонентов указывает на незначительный уровень их опасности.

Независимо от уровня опасности пищевых добавок необходимо периодически проверять их безопасность в свете быстрого развития науки и изменений в характере потребления продуктов питания. FDA в настоящее время постоянно занимается проверкой пищевых добавок, включая GRAS-вещества, прямые и косвенные пищевые добавки, красители и лекарственные препараты, вводимые в рацион сельскохозяйственным животным [50].

ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ КОМПОНЕНТОВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Много путаницы с безопасностью пищевых продуктов и относительным риском, связанным с ними, происходит из-за нашей неспособности правильно оценить безопасность, или, точнее, риск компонентов пищевых продуктов. Является ли это микробным токсином, витамином, естественным или иным загрязнением из внешней среды, или пищевой добавкой, мы бы хотели знать, какой риск представляет данное воздействие [27]. В некоторых случаях доказательства наличия риска известны из непосредственного опыта человека или из эпидемиологических исследований, но в большинстве случаев мы вынуждены полагаться на результаты исследований на животных или лабораторные опыты.

Нельзя полностью отбросить опыты на животных (или другие лабораторные исследования), или, наоборот, слепо принимать их результаты, необходимо рассматривать их в перспективе. Несмотря на то что лица, принимающие решение или вырабатывающие общественное мнение, хотели бы получить от ученого положительный или отрицательный ответ, это не всегда возможно. Чаще всего последует ответ «может быть».

Имеется много стойких защитников, а также критиков пункта Делани, который запрещает одобрение любой пищевой добавки или красителя, «который может вызвать опухолевое заболевание при потреблении человеком или животным...» Однако проблема намного шире, чем только пункт Делани. Общественность ожидает, чтобы добавка была безопасной в условиях ее потребления и компоненты пищевого продукта были бы безопасны независимо от того, классифицированы ли они юридически в качестве пищевых добавок.

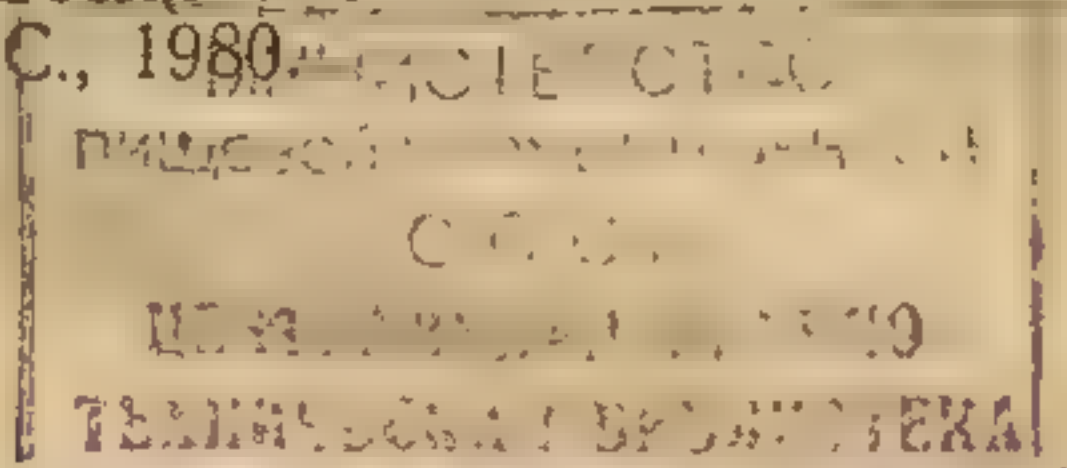
В этом отношении понятие «безопасность» относится не только к опухолевым заболеваниям, но также к любым

другим токсическим эффектам. Однако, убедившись в невозможности гарантирования абсолютной безопасности, вопрос касается всех видов и уровней потенциального риска. Этот вопрос, в свою очередь, вызывает множество других вопросов, включая химическую структуру соединения, а также его мутагенность, метаболизм и биологическую активность, остроту его токсического действия, его влияние на репродукцию и тератологию и в каждом случае — характеристики зависимости реакции от дозы. Существует, наконец, вопрос об экстраполяции на человека результатов экспериментов на животных. Исходя из сказанного, Совет по безопасности питания предложил подход, включающий все эти аспекты токсикологии и приводящий к решениям «одобрить», «отказать» и «продолжать исследование» [27]. Конечно, на мнение общественности об отношении к данному пищевому ингредиенту могут влиять другие факторы и именно это вызвало большую дискуссию по вопросу о риске и пользе [51—55].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. S. Turner, *The Chemical Feast: Ralph Nader's Study Group Report on the Food and Drug Administration*, Grossman, New York, 1970.
2. J. Verrett, *Eating May Be Hazardous to Your Health*, Simon and Schuster, New York, 1974.
3. E. M. Whalen and F. J. Stare, *Panic in the Pantry*, Atheneum, New York, 1973.
4. J. Hightower, *Eat Your Heart Out*, Crown, New York, 1975.
5. B. F. Feingold, *Why Your Child Is Hyperactive*, Random House, New York, 1975.
6. E. M. Whalen, *Preventing Cancer*, Norton, New York, 1977.
7. E. M. Whalen and F. J. Stare, *Eat OK, Feel OK: Food Facts and Your Health*, Christopher, North Quincy, Mass., 1978.
8. American Council on Science and Health, *Cancer in the United States: Is There an Epidemic?*, New York, 1978.
9. J. J. Fried, *The Vitamin Conspiracy*, Saturday Review Press, New York, 1975.
10. National Science Foundation, *Chemicals and Health*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1966.
11. Editors, *FDA Consumer*, 13 (3), 2 (1979).
12. H. Tarnower and S. S. Baker, *The Complete Scarsdale Medical Diet*, Rawson, Wade, New York, 1979.
13. N. Pritkin and P. McGrady, Jr., *The Pritkin Program for Diet and Exercise*, Grossit and Dunlap, New York, 1979.
14. D. R. Reuben, *Everything You Always Wanted to Know About Nutrition*, Simon and Schuster, New York, 1978.
15. U. S. Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs, *Dietary Goals for the United States*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1977.
16. A. E. Harper, *Am. J. Clin. Nutr.*, 31, 310 (1978).
17. U. S. Senate Committee on Agriculture, Nutrition and Forestry, *Food Safety: Where Are We?*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
18. W. R. Barclay, *J. Am. Med. Assoc.* 242 (7), 657 (1979).
19. R. Tannahill, *Food in History*, Stein and Day, New York, 1973.
20. E. Corwin, *FDA Consumer*, 10 (9), 10 (1976).

21. W. C. Frazier, *Food Microbiology*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1967.
22. H. W. Wiley, *An Autobiography*, Bobbs-Merrill, Indianapolis, 1930.
23. O. Anderson, *The Health of a Nation; Harwey Wiley and the Fight for Pure Food*, Univ. Chicago Press, 1958.
24. H. Hopkins, *FDA Consumer*, 10 (6), 10 (1976).
25. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
26. W. W. Lowrance, *Of Acceptable Risk*, William Kaufmann, Los Atlos, California, 1976.
27. Food Safety Council, *Food Cosmet. Toxicol.*, 16, Suppl. 2 (1978).
28. H. R. Roberts, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2575 (1978).
29. R. L. Hall, "Naturally Occurring Toxicants and Food Additirees: Our Perception and Management of Risks", *Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer*, Caslon Press, Stockholm, 1978, pp. 6-20.
30. V. O. Wodicka, "Food Safety in 1973", *Proceedings of Flavor and Extract Manufacturers Assoc.*, Washington, D. C., 1973.
31. R. L. Hall, *Nutr. Today*, 8 (4), 20 (1973).
32. A. M. Schmidt, *Address at Food Safety - A Centenary of Progress Symposium*, London, October 1975.
33. A. S. Truswell, N. G. Asp, W. P. T. James, and B. MacMahon, "Conclusions", *Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer*, Caslon Press, Stockholm, 1978, pp. 112-113.
34. E. M. Foster, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2577 (1978).
35. I. C. Munro and S. M. Charbonneau, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2582 (1978).
36. J. V. Rodricks, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2587 (1978).
37. J. Doull, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2594 (1978).
38. National Academy of Sciences, *Prevention of Microbial and Parasitic Hazards Associated with Processed Foods*, Washington, D. C., 1975.
39. Staff Report, *Nutr. Today*, 10 (5, 6), 4 (1975).
40. T. Fodor, C. Reisberg, H. A. Hershey, and H. Berkowitz, *Public Health Rep.*, 85, 1013, (1970).
41. K. C. Hayes and D. M. Hegsted, "Toxicity of the Vitamins", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 235-253.
42. E. J. Underwood, "Trace Elements", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 43-87.
43. Food and Nutrition Board, *Recommended Dietary Allowances*, 9th ed., National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1980.
44. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 43, 60883 (1978).
45. National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, Washington D. C., 1973.
46. World Health Organization, *Environmental Health Criteria - 2*, Geneva, 1976.
47. Office of Technology Assessment, *Environmental Contaminants in Food*, U. S. Government Printing Office, Washington D. C., 1979.
48. R. L. Hall, *Nutr. Today*, 12 (6), 1 (1977).
49. Food and Drug Administration, "Assessment of Estimated Risk Resulting from Aflatoxins in Consumer Peanut Products and Other Food Commodities", Washington, D. C., 1978.
50. H. Hopkins, *FDA Consumer*, 11 (5), 8 (1977).
51. P. B. Hutt, *Food Drug Cosmet. Law J.*, 33 (10), 505 (1978).
52. Expert Panel on Food Safety and Nutrition, Institute of Food Technologists, *The Risk/Benefit Concept as Applied to Food*, Chicago, 1978.
53. H. R. Roberts, *Food Technol.*, 32 (8), 59 (1978).
54. H. R. Roberts, *Food Drug Cosmet. Law J.*, 34 (3), 153 (1979).
55. *Principles and Processes for Making Food Safety Decisions*, Report of the Social and Economic Committee of the Food Safety Council, Washington, D. C., 1980.



Глава 2. ОПАСНОСТИ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(Э. Х. Март)

Наличие в пищевых продуктах некоторых микроорганизмов или метаболитов, образующихся в результате их роста, может вызвать различные заболевания человека, которые подразделяются на две общие формы — пищевые отравления и пищевые инфекции. Пищевым отравлением, или пищевой интоксикацией, обычно называется болезнь, когда вызывающий ее токсин продуцируется микроорганизмом, развивающимся в продуктах. Примерами пищевой интоксикации являются стафилококковое отравление и ботулизм. Другой формой заболевания является пищевая инфекция, которую вызывает присутствие в продукте самого микроорганизма. Пищевые инфекции вызывают вирусы, сальмонеллы и некоторые другие микроорганизмы.

В этой главе кратко рассматриваются возбудители болезней, связанных с употреблением пищевых продуктов, и их распространенность. Подробно рассматриваются стафилококковое пищевое отравление, ботулизм, отравление токсином *C. perfringens* и сальмонеллез. Кроме того, большое внимание уделено борьбе с этими заболеваниями. Обобщается информация о вирусах и других бактериях, имеющих значение в возникновении заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов.

ВОЗБУДИТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Болезни, возникающие в результате потребления пищевых продуктов, могут быть вызваны бактериями, риккетсиями, вирусами, плеснями и паразитами. Бактериями, вызывающими такие болезни, являются следующие: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholera*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Brucella*, *Yersinia enterocolitica*, некоторые виды *Campylobacter* и др. Из них *S. aureus*, *Salmonella*, *C. perfringens* (из-за частоты, с которой эти три организма вызывают болезни) и *C. botulinum* (из-за тяжести вызываемой им болезни) являются самыми важными.

Среди риккетсий наиболее известной в качестве возбудителя болезней является *Coxiella burnetii*. Этот организм может содержаться в сыром молоке и в продуктах из него и вызывать у человека пневмориккетсиоз. Стойкость этого организма к тер-

мической обработке требует, чтобы минимальная продолжительность пастеризации рыночного молока составляла 30 мин при 63 °С.

В пищевых продуктах могут встречаться различные вирусы, которые представляют потенциальную опасность для потребителя. Например, хорошо известен вирус, вызывающий инфекционный гепатит.

Более 80 видов плесени могут вырабатывать более 100 токсичных органических соединений (часто вторичных метаболитов) во время роста на пищевых продуктах и кормах. Эти токсины обобщенно называют микотоксинами, и их присутствие в пищевых продуктах является причиной еще одной формы пищевой интоксикации.

В пищевых продуктах, обычно в продуктах животного происхождения, могут находиться определенные паразиты. Недовольствительная обработка таких продуктов может быть причиной заражения человека этими паразитами, в том числе *Trichinella spiralis* (нематода, которая встречается иногда в свинине и в тканях других животных), *Gnathostoma spinigerum* (нематода пресноводной рыбы), виды *Angiostrongylus* (нематоды моллюсков), виды *Anisakis* (нематоды рыб, например, сельди или трески), *Taenia saginata* (бычий цепень), *Taenia solium* (вооруженный цепень), *Diphyllobothrium latum* (широкий лентец), *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis*, *Metagonimus yokogawai*, *Heterophyes heterophyes* (последние четыре являются трематодами рыбы), *Paragonimus westermani* (восточная двуустка из крабов и раков), *Fasciola hepatica* (печеночная двуустка из овец, рогатого скота, свиней, коз и оленей), *Fasciolopsis buski* (кишечная двуустка из загрязненных сырых растений), *Toxoplasma gondii* (внутриклеточные простейшие паразиты из мяса или почвы), *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Dientamoeba fragilis* (последние три являются простейшими паразитами, которые могут находиться в загрязненной фекалиями воде или пище), *Ascaris lumbricoides* и *Trichuris trichiura* (эти два являются гельминтами, которые могут находиться в загрязненной фекалиями воде или пище) [1].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

В табл. 1 приведено количество зарегистрированных в США с 1975 по 1977 г. вспышек заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов [2].

Табл. 1 содержит информацию о заболеваниях бактериального, паразитарного и вирусного происхождения. Количество зарегистрированных вспышек заболеваний колеблется соответ-

Таблица 1

Возбудитель	Количество								
	вспышек			случаев			случаев с летальным исходом		
	1975 г.	1976 г.	1977 г.	1975 г.	1976 г.	1977 г.	1975 г.	1976 г.	1977 г.
Бактерии									
<i>A. hinshawii</i>	1	0	1	15	0	13	—	—	—
<i>B. cereus</i>	3	2	0	45	63	0	—	—	—
<i>C. botulinum</i>	14	23	20	19	40	75	2	5	5
<i>C. perfringens</i>	16	6	6	419	509	568	1	0	0
<i>Salmonella</i>	38	28	41	1573	1169	1706	2	3	0
<i>Shigella</i>	3	6	5	413	273	67	0	1	0
<i>S. aureus</i>	45	26	25	2275	930	905	0	0	0
<i>V. cholerae</i> (не 01)	0	0	1	0	0	2	0	0	0
<i>V. parahaemolyticus</i>	2	0	2	222	0	118	—	—	—
<i>Streptococcus</i> (Возможно группы D)	1	0	0	50	0	0	—	—	—
<i>Y. enterocolitica</i>	0	1	0	0	286	0	—	—	—
Всего	123	92	101	5031	3270	3454	5	9	5
Паразиты									
<i>T. spiralis</i>	20	8	14	193	27	87	1	0	0
Anisakidae	1	0	1	1	0	4	—	—	—
<i>D. latum</i>	1	0	0	1	0	0	—	—	—
<i>E. histolytica</i>	0	0	0	0	0	0	—	—	—
Всего	22	8	15	195	27	91	1	—	—
Вирусы									
Гепатита А	3	2	4	173	37	72	—	—	—
Echo, тип 4	0	1	0	0	80	0	—	—	—
Всего	3	3	4	173	117	72	—	—	—

ственно от 92 до 123, от 8 до 22 и от 3 до 4 ежегодно. Количество случаев (т. е. количество заболевших людей) было примерно от 3500 до 5500 ежегодно.

Большинство специалистов согласно с тем, что эти цифры отражают только небольшую часть действительного количества случаев заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов, так как во многих случаях заболевшие лица не обращаются за медицинской помощью, а в других случаях точный диагноз не устанавливается из-за того, что не производятся необходимые лабораторные анализы. В соответствии с некоторыми источниками количество случаев заболеваний достигает в США ежегодно 1 000 000 [3], от 100 000 до 200 000 [4], и от 500 000 до 1 000 000 [5]. Комитет экспертов по сальмонеллезу Национального исследовательского совета определил, что в США ежегодно наблюдается 2 млн. случаев сальмонеллеза [6]. В последнее время Хаусчайлд и Брайан [7], пересмотрев

Таблица 2

Возбудитель	Предприя- тия пищевой промышлен- ности	Предприя- тия обществен- ного питания	В бытовых условиях	Источник неизвестен
Бактерии				
<i>A. hinshawii</i>	0	0	1	0
<i>C. botulinum</i>	0	1	17	2
<i>C. perfringens</i>	0	6	0	0
<i>Salmonella</i>	4	19	13	5
<i>Shigella</i>	0	3	2	0
<i>Staphylococcus</i>	1	16	6	2
<i>V. cholerae</i> (не 01)	0	0	1	0
<i>V. parahaemolyticus</i>	0	2	0	0
Всего	5	47	40	9
Паразиты				
<i>T. spiralis</i>	0	0	14	0
<i>Anisakidae</i>	0	0	0	1
Всего	0	0	14	1
Вирусы				
Гепатита А	0	4	0	0
Всего	0	4	0	0
Итого	5	51	54	10

имеющиеся данные, пришли к выводу, что в США ежегодно имели место от 1 400 000 до 3 400 000 случаев заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов и воды в период с 1974 по 1975 г.; от 1 100 000 до 2 600 000 случаев заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов и воды в период с 1967 по 1976 г.; 740 000 случаев сальмонеллеза в период с 1967 по 1976 г. Действительное количество вспышек и случаев остается неизвестным, однако вполне вероятно, что несколько миллионов человек в США страдают ежегодно заболеваниями, вызванными употреблением пищевых продуктов.

Причиной перечисленных ранее заболеваний является, как правило, неудовлетворительное обращение с пищевыми продуктами на предприятиях общественного питания, в бытовых условиях, а также на предприятиях пищевой промышленности (табл. 2) [2]. Брайан [8] собрал такую информацию о заболеваниях, связанных с употреблением мяса и птицы в США в период с 1973 по 1977 г. В соответствии с его данными видно, что в тех случаях, когда можно было установить неудовлетворительное обращение с продуктами, предприятия общественного питания были виновны в 65 % случаев заболеваний, бытовые условия — в 31 % случаев, предприятия пищевой промышленности — в 4 % случаев. Совершенно очевидно направление нашей деятельности, если мы намерены снизить до минимума количество вспышек и случаев заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов в США.

Таблица 3

Возбудитель	Вспышки		Вспышки, возникшие из-за			Вспышки, возникшие из-за		
	всего	известны причины	неправильной температуры хранения	нарушения технологий	загрязненного оборудования	небезопасного источника пищи	неудовлетворительной личной гигиены	других причин
Бактерии								
<i>A. hinshawii</i>	1	1	1	0	0	0	0	0
<i>C. botulinum</i>	20	18	5	15	1	1	0	1
<i>C. perfringens</i>	6	6	6	1	2	0	2	0
<i>Salmonella</i>	41	24	18	8	7	6	7	4
<i>Shigella</i>	5	3	0	0	0	0	3	0
<i>Staphylococcus</i>	25	19	18	3	11	1	11	4
<i>V. cholerae</i> (не 01)	1	1	0	1	0	1	0	0
<i>V. parahaemolyticus</i>	2	2	2	1	0	0	0	0
Всего	101	74	50	29	21	9	23	9
Паразиты								
<i>T. spiralis</i>	14	14	0	14	0	1	0	0
<i>Anisakidae</i>	1	1	0	1	0	0	0	0
Всего	15	15	0	15	0	1	0	0
Вирусы								
Гепатита А	4	4	1	0	1	0	4	0
Всего	4	4	1	0	1	0	4	0
Всего для всех типов	120	93	51	44	22	10	27	9

В табл. 3 содержатся данные о подтвержденных вспышках заболеваний, для которых были известны факторы, способствовавшие их возникновению. Эти данные показывают, что чаще всего вспышкам этих болезней сопутствуют четыре причины, а именно: неправильная температура хранения пищевого продукта (включая неправильное охлаждение), неправильная обработка, использование загрязненного оборудования и неудовлетворительная личная гигиена человека, обрабатывающего пищевой продукт. Подобные результаты были получены Брайаном [8] при оценке причин, способствующих возникновению вспышек заболеваний, связанных с употреблением мясных продуктов и птицы в США в период с 1968 по 1977 г. Брайан перечисляет следующие причины в порядке уменьшения степени их важности: неправильное охлаждение приготовленных продуктов; продукты, приготовленные за сутки или больше до потребления; неудовлетворительная варка или термическая обработка; зараженное лицо обрабатывает готовый продукт; недостаточный повторный нагрев приготовленного и охлажденного

продукта; неправильное термическое хранение готовых продуктов; перекрестное заражение готовых продуктов сырыми; неудовлетворительная чистка оборудования; потребление сырых продуктов; потребление остатков; неудовлетворительная ферментация; неправильное размораживание готовых продуктов; неудовлетворительная конструкция оборудования; недостаточное пространство для обработки и приготовления продуктов; абсцесс на мясе; скармливание животным зерна, обработанного ртутью (химическое отравление); потребление мяса животных, которые были больны или находились к моменту убоя при смерти. Первые шесть причин в этом списке чаще всего способствовали возникновению вспышек заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов.

СТАФИЛОКОККОВОЕ ПИЩЕВОЕ ОТРАВЛЕНИЕ

От 20 до 40 % вспышек заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов, зарегистрированных в США в течение одного года, являются результатом стафилококкового отравления. Болезнь вызывается одним из нескольких энтеротоксинов, продуцируемых *Staphylococcus aureus* во время его роста в пищевых продуктах, обычно являющихся продуктами животного происхождения.

Люди, вероятно, страдали от стафилококкового отравления в течение столетий, но впервые вспышка этой болезни была хорошо документирована только в 1884 г. [9]. Токсичный сыр чеддер вызвал заболевание более чем у 300 лиц, и когда Воун [9] съел в экспериментальных целях этот сыр, он вскоре обнаружил у себя симптомы, характерные для этой болезни. Микроскопическое исследование сыра обнаружило присутствие сферических бактерий. Дальнейших сообщений об этой болезни нет до 1914 г., когда Барбер [10] описал вспышку, возникшую после употребления молока от коровы, больной маститом.

Значение этих ранних наблюдений не было оценено до 1930 г., когда Дак и др. [11] выделили большое количество пигментообразующего стафилококка из рождественского пирога, который был причиной вспышки пищевого отравления. Стерильные фильтраты, приготовленные из бульона, в котором выращивался стафилококк, были потреблены добровольцами, которые впоследствии заболели [2]. Это наблюдение привело к выводу, что стафилококк является причиной одной из форм пищевого отравления [13].

Ниже изложены симптомы болезни, описание микроорганизма, факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизмов, энтеротоксин, пищевые продукты, обычно связанные со стафилококковой интоксикацией. Более подробно эта болезнь рассматривается Майнором и Мартом [14—18], Брайном [19] и Бергдоллом [20].

Симптомы заболевания

Симптомы этой болезни были описаны Бергдоллом [20]. Появление симптомов наблюдается в период от 1 до 6 ч (в среднем 2—3 ч) после потребления продукта, содержащего энтеротоксин. Продолжительность развития симптомов определяется количеством потребленного энтеротоксина (например, количеством съеденного токсичного продукта) и чувствительностью данного лица к нему.

Наиболее частыми симптомами являются тошнота, рвота, отрыжка, брюшные спазмы и понос. Рвота может иметь место без поноса, а понос может быть без рвоты. Дополнительные симптомы в тяжелых случаях могут включать головную боль, судороги, протрацию, повышение или понижение температуры и иногда резкое падение артериального давления (например, от 120/80 до 60/40 мм рт. ст.).

Выздоровление обычно происходит быстро (например, в течение 1—3 дней), но чем тяжелее симптомы, тем длительнее период выздоровления. Смертность в результате этой болезни низкая, но некоторые случаи отмечены среди пожилых людей и детей.

Микроорганизм

Описание. Клетки *S. aureus* имеют диаметр от 0,8 до 1,0 мкм, обычно имеют вид гроздьев неправильной формы, но могут встречаться в одиночном виде или парами [21]. Клетки некоторых штаммов образуют капсулу. *Staphylococcus aureus* грамположителен, за исключением некоторых культур старше 48 ч, в которых могут появиться грамотрицательные кокки. Бактерия неподвижна и не образует спор.

Колонии, выращенные на соответствующей агаровой среде, имеют круглую форму, приподнятые, матовые, гладкие и блестящие. Окраска колоний различна, цвет изменяется от золотистого до кремового или белого.

Метаболизм. Стафилококки получают энергию в результате гликолиза, гексозомонофосфатным путем и в цикле трикарбоновых кислот [18]. Действие этих циклов зависит от условий роста. Глюкоза подвергается метаболизму аэробно и анаэробно с образованием пирувата.

Во время анаэробного роста пируват может подвергаться следующим изменениям: быть восстановлен до лактата при помощи лактатдегидрогеназы; подвергаться дисмутации, при которой одна молекула соли восстанавливается до лактата, а вторая молекула окисляется до ацетата и углекислоты; образовывать ацетомолочную кислоту путем конденсации ацетальдегиддифосфотиаминна с пируватом с последующим декарбоксилированием α -ацетомолочной кислоты с образова-

нием ацетилметилкарбинола. При некоторых условиях ацетилметилкарбинол может быть восстановлен до 2,3-бутандиола или окислен до диацетила. Конечными продуктами анаэробного метаболизма являются лактат (от 73 до 94 % конечного продукта), ацетат (от 4 до 7 %) и следы пирувата.

Во время аэробного роста пируват окисляется до ацетата, который может далее окисляться в цикле трикарбоновых кислот через ацетил-СоА (кофермент А). Основными конечными продуктами аэробного метаболизма являются ацетат, углекислота и лактат.

Кислота вырабатывается из глюкозы, лактозы, мальтозы и маннита при аэробном и анаэробном росте *S. aureus*. Если рост аэробный, а не анаэробный, то бактерия может потреблять больше углеводов для получения углерода и энергии. Таким образом, кислота образуется из многих гексоз, пентоз, дисахаридов и многоатомных спиртов. Однако, кислота не образуется из арабинозы, целлобиозы, декстрина, инозита, рафинозы, рамнозы или ксилозы. Эскулин и крахмал не гидролизуются. *S. aureus* восстанавливает нитраты и образует аммиак из аргинина при помощи аргининдигидролазы. Следовые количества сероводорода могут быть образованы из цистеина. Глутаминовая кислота и лизин не декарбоксилируются.

S. aureus вырабатывает протеазы, липазы, фосфолипазы, липопротейны, эстеразы и лиазы. Большинство штаммов бактерии гидролизуют нативные животные белки (например, гемоглобин, фибрин, яичный белок и казеин) и полипептиды (например, желатин). Липиды, твины, спаны и фосфолипиды гидролизуются с выделением жирных кислот. Некоторые штаммы вырабатывают лецитиназу С, а другие синтезируют гиалуроновую кислоту, которая разрушает мукополисахариды.

Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма

Присутствие других бактерий. Подавление роста *S. aureus* отмечалось в присутствии смеси психротрофных бактерий [22], молочнокислых бактерий [23—28], кишечных бактерий [29], *Proteus vulgaris* [29], *Bacillus cereus* [29], *Serratia marcescens* [29], видов *Pseudomonas* [29] и видов *Achromobacter* [29]. При проведении опытов задержка роста сопровождалась торможением выработки энтеротоксина [28].

На подавление роста *S. aureus* конкурирующими бактериями влияют количество *S. aureus* в смеси, рН, температура, присутствие и количество хлористого натрия и присутствие различных пищевых веществ. Различные бактериальные метаболиты могут способствовать подавлению роста *S. aureus*, однако перекись водорода, вырабатываемая некоторыми

молочнокислыми бактериями, бактериостатична по отношению к *S. aureus*.

Температура. *S. aureus* может расти при температуре от 10 до 45°C, а некоторые штаммы могут расти при более низкой или более высокой температуре. Оптимальный рост бактерий происходит при 35—37°C.

Выработка энтеротоксина максимальна при 35—40°C в зависимости от штамма *S. aureus*. Меньше энтеротоксина образуется при температуре выше или ниже указанного диапазона, причем минимальная температура для выработки энтеротоксина равна примерно 16°C, а максимальная почти равна 45°C.

Теплота используется для инактивации клеток *S. aureus*. Типичными значениями *D* (время в минутах при данной температуре, необходимое для уменьшения количества клеток на 90 %) являются 2,10 при 53°C и 1,75 при 58°C. Обработка клеток при более низкой температуре может вызвать повреждение, но не будет для них губительной. Повреждения, нанесенные клеткам при температуре ниже смертельного уровня, включают следующие: нарушение цитоплазматической мембраны, изменение метаболической способности клетки, разрушение рибосомальной РНК [30].

Стафилококки довольно стойки к инактивации при температурах ниже температуры замерзания, особенно в сравнении с такими грамотрицательными бактериями, как *E. coli* и сальмонеллы. Майнор и Март [31] показали, что замораживание клеток *S. aureus* в триптозо-соевом бульоне с последующим хранением в течение 24 ч при —30°C и размораживанием оказывало очень мало или не оказывало вообще никакого влияния на жизнеспособность клеток.

Кислоты. Большинство штаммов *S. aureus* развиваются при значениях pH от 4,5 до 9,3, причем оптимальные значения равны 7,0—7,5 [20]. Факторы, влияющие на pH, при котором развивается данный штамм, включают тип среды, концентрацию соли (до 15 %), дозу инокулята, состав атмосферы и температуру инкубации. Энтеротоксин образуется при значениях pH ниже экстремальных, при которых происходит рост клетки. В одном отчете отмечается [32], что энтеротоксин образуется при значениях pH от 5,15 до 9,0. Если субстрат содержит соль, диапазон значений pH, при которых происходит образование энтеротоксина, сужается.

Стафилококки относительно чувствительны к присутствию отдельных кислот в окружающей среде. Нонхеймер и Фабиан [33] отметили, что следующие кислоты бактерицидны для стафилококков (перечисление дано по мере убывания эффективности): уксусная, лимонная, молочная, виннокаменная и соляная. Майнор и Март исследовали выживание 18-часовых культур *S. aureus* (10^8 клеток на 1 мл) после 24 ч инкубации при 37°C в триптозо-соевом бульоне с добавлением различных кис-

лот [34]. Уменьшение количества жизнеспособных стафилококков на 99,9 % происходило при воздействии уксусной, молочной, фосфорной, лимонной и соляной кислот, при значениях pH среды соответственно 4,5; 4,4; 4,2; 3,9 и 3,8. Недиссоциированная молекула кислоты была причиной повышенной инактивации клеток частично диссоциированными кислотами, так как анионы этих кислот не влияли на выживание клеток. Стафилококки были наиболее чувствительны к влиянию ионов водорода в первые 12—24 ч в течение 120-часовой инкубации при 37 °C. Они также были более чувствительны к высокой температуре инкубации (больше к 45, чем к 37 °C), а также при небольшом начальном количестве бактерий. Сублетальная обработка стафилококков кислотами может вызвать легкие повреждения клеток, которые исчезают самостоятельно [31].

Соли и сахара. Присутствие солей и сахаров в растворе непосредственно воздействует на водную активность (a_w) среды. Аэробный рост *S. aureus* происходит в средах, имеющих значения водной активности, слишком низкие для роста многих видов микроорганизмов [35]. Минимальное значение водной активности *S. aureus* равно 0,86. Следовательно, стафилококки высоко толерантны к присутствию растворенных веществ, таких, как соли и сахара, в питательной среде.

Нонхеймер и Фабнан [33] наблюдали, что содержание 15—20 % хлористого натрия в бульоне оказывало ингибирующее действие при оптимальной температуре роста *S. aureus*, а концентрация в 20—25 % оказывала бактерицидное действие. Геннгеоргис и Садлер [36] отмечают, что хороший рост *S. aureus* происходит при 37 °C в сердечно-мозговом бульоне с 16 % хлористого натрия при pH 6,9, но клетки не выживали после 10 дней инкубации, когда бульон имел pH 5,1 и содержал 16 % соли. По данным Гойват и Джексона [37], стафилококки размножались в бульоне с 12 % хлористого натрия при температуре от 20 до 35 °C.

Яндоло и др. [38] указывают, что лаг-фаза и скорость роста стафилококков увеличиваются при 37 °C, когда в триптозо-соевый бульон добавляют 4 % хлористого натрия. В присутствии 8 % хлористого натрия происходило дополнительное увеличение лаг-фазы, но скорость роста была ниже, чем в контрольном опыте.

Гукер и Хайнс [39] отмечали интенсивный рост *S. aureus* в среде с содержанием 50 % сахарозы, но после 24 ч рост задерживался из-за появления в среде кислоты. Нонхеймер и Фабнан [33] сообщают, что требовалось 50—60 % сахарозы для ингибирования роста *S. aureus*, а 60—70 % сахарозы требовалось для бактерицидного действия. Для сравнения они указывали, что 30—40 %-ная и 40—60 %-ная концентрация глюкозы оказывала соответственно ингибирующее и бактерицидное действие.

Другие химические вещества. Майнор и Март [18] обобщили данные, которые показывают, что *S. aureus* инактивируется хлором (0,8 частей на миллион (ч/млн.) за 30 с при 25°C и pH 7,2, 15 ч/млн. за 5 с при pH 8,5 до 8,9 и 15 ч/млн. за 111 с при pH 11,2), йодом (5 ч/млн. при 30°C и pH 7) и цетилтриметилбромидом аммония (четвертичное аммонийное соединение) (50 ч/млн.). Кроме того, *S. aureus* инактивируется различными антибиотиками и такими химическими веществами, как бром, о-полифенол и гексахлорбензол. Однако такие соединения непригодны для обработки пищевых продуктов.

Стафилококковые энтеротоксины

Идентифицировано пять энтеротоксинов, а именно, А, В, С, D и Е [40—44]. Были выделены две формы энтеротоксина С [45, 46]. Один тип — С₁ имеет в изоэлектрической точке pH 8,6, а С₂ — pH 7,0.

Молекула очищенного энтеротоксина состоит только из одной полипептидной цепи. Очищенные препараты энтеротоксинов представляют собой пушистый снежно-белый материал, гигроскопичный и легко растворяющийся в воде и растворах соли [45—47]. Химические и физические свойства, по которым различаются энтеротоксины, включают молекулярную массу, изоэлектрическую точку, значение экстинкции, коэффициенты седиментации и диффузии, значение вязкости и парциальный удельный объем. Молекулярная масса имеет диапазон от 27 800 у энтеротоксина А до 34 100 у энтеротоксина С₁. В изоэлектрической точке pH колеблется от 7,0 у энтеротоксинов С₂ и Е до pH 8,6 у энтеротоксинов В и С₁ [48].

Энтеротоксины отличаются большим содержанием аспарагиновой и глутаминовой кислот, а также лизина. Общее количество аминокислотных остатков в одной молекуле изменяется от 239 у энтеротоксина В до 296 у энтеротоксина С₁. Определена полная последовательность аминокислот для энтеротоксина В [49—51].

Энтеротоксины удивительно устойчивы к теплоте, что уже давно установлено Девисоном и Даком [52], которые наблюдали, что действенность энтеротоксина может быть только постепенно уменьшена длительным кипячением и автоклавированием. Шанц и др. [47] показали, что активность препарата энтеротоксина В сохранялась даже после нагревания до 60°C в течение 16 ч. Теплостойкость отдельных энтеротоксинов зависит в основном от относительной чистоты препарата токсина, а не от концентрации токсина или растворителя.

Энтеротоксины в активном состоянии устойчивы к действию протеолитических ферментов, например трипсина, химотрипсина, реннина и папаина [53]. Пепсин разрушает активность энтеротоксина при pH около 2 [54].

Оптимальными для выработки энтеротоксина [18] являются следующие условия: добавление в среду белкового гидролизата, аэрация культуры, инкубация при температуре от 37 до 40°C, значение pH от 6,5 до 7,3. Понижение водной активности среды уменьшает синтез токсина. Максимальная выработка энтеротоксина происходит в том случае, когда клетки находятся вблизи конца экспоненциальной фазы роста.

Пищевые продукты, вызывающие стафилококковую интоксикацию

Пищевые продукты животного происхождения, например молочные и мясные, чаще всего являются причиной вспышек стафилококкового отравления. Продукты растительного происхождения редко вызывают интоксикацию, если только продукт не является смесью, содержащей один или несколько ингредиентов животного происхождения. В этом случае ингредиенты животного происхождения, наиболее вероятно, являются причиной интоксикации.

Молочные продукты. Токсигенные стафилококки могут попасть в молоко из вымени коров, больных маститом, если *S. aureus* является причиной мастита. Другими источниками являются кожные покровы животных и людей, занятых обработкой молока. Стафилококки могут размножаться и вырабатывать энтеротоксин в сыром молоке при соответствующих условиях. Однако пастеризованное молоко является лучшим субстратом, чем сырое, так как большинство конкурирующих микроорганизмов уже уничтожено [18]. *S. aureus* является плохим конкурентом в присутствии бактерий, подобных находящимся в сыром молоке.

Вспышки стафилококкового отравления возникают при потреблении таких молочных продуктов, как обезжиренное сухое молоко, масло и сыр. Соблюдение соответствующих гигиенических правил, строгий контроль за производственным процессом и использование активных молочных культур для закваски исключает возникновение вспышек стафилококкового отравления, связанных с этими продуктами.

Мясо и мясные продукты. Сырое мясо заражается стафилококками во время убоя или при послеубойной обработке. Исследования показали, что от 20 до 100 % сырого мяса на промышленных предприятиях содержало стафилококки [18]. Как и в сыром молоке, стафилококки редко хорошо размножаются в сыром мясе из-за конкурирующей микрофлоры.

Когда конкурирующая микрофлора частично или полностью ликвидирована, как в пресервированных мясных продуктах, рост и выработка энтеротоксина при наличии *S. aureus* вполне возможны при соответствующих условиях. Соль для посола не ингибирует *S. aureus* и pH ферментированного мяса должен

быть уменьшен до 4,8 или ниже для ингибирования бактерий. Копчение мяса может термически инактивировать *S. aureus*, но копчение колбас также может способствовать росту бактерий при соответствующей температуре [18]. Вакуумная упаковка ингибирует рост *S. aureus* в мясных продуктах.

Другие пищевые продукты. Свежая рыба обычно не содержит стафилококков, но может быть заражена людьми при пересыпке льдом, приготовлении филе и другой обработке. Рыба может способствовать росту и выработке энтеротоксина стафилококками, но это происходит только при частичном или полном уничтожении естественной микрофлоры рыбы [18].

После жаренья тушек птицы могут возникнуть проблемы при неадекватном нагреве, хранении и обработке.

Стафилококки обычно не проникают и не растут в целых сырых яйцах. Однако они проникают в яйца, сваренные вкрутую, когда эти яйца охлаждаются в воде, зараженной стафилококками. *S. aureus* может расти в яйцах и вырабатывать энтеротоксин в связи с тем, что бактериостатические свойства сырых яиц были уничтожены при кипячении. Такие случаи имели место и вызывали вспышки заболеваний. *S. aureus* может расти также в жидких яичных продуктах, если эти продукты не обрабатываются соответствующим образом.

Если *S. aureus* находится в заварном креме или кремовой начинке, используемых в мучных кондитерских изделиях, микроорганизм может сделать продукты токсичными, если они обрабатываются неправильно и бактерия выделяет энтеротоксин. Рост *S. aureus* в синтетической кремовой начинке маловероятен, если только состав начинки не изменяется при контакте с кондитерским изделием и затем становится пригодным для размножения стафилококков.

Деликатесные салаты часто содержат ингредиенты, обработанные вручную, и потому в этих продуктах возможно присутствие *S. aureus*. С этими продуктами не возникает проблем, если pH и температура контролируются соответствующим образом.

БОТУЛИЗМ

Ботулизм — это тяжелое заболевание, часто имеющее смертельный исход, возникающее под действием белкового нейротоксина, вырабатываемого *Clostridium botulinum* [55]. Ботулинический токсин вообще рассматривается как наиболее сильнодействующий яд в мире. Болезнь встречается в трех формах: обычная пищевая интоксикация, ботулизм раны и детский ботулизм (который может возникнуть в результате поглощения спор бактерий с пищей). В настоящее время на основании реакции нейтрализации токсина антитоксином выделено семь типов ботулинического токсина — от А до G. Ботулизм человека (кроме

детского ботулизма) обычно вызывается токсинами типа А, В и Е, а ботулизм у животных обычно является результатом поглощения токсина типа С или D.

Термин «ботулизм» происходит от латинского слова *botulus*, обозначающего колбасу. Ботулизм был известен в Германии более тысячи лет назад [56]. Вначале болезнь связывалась с колбасой и другими продуктами животного происхождения, но положение изменилось, и в настоящее время ее обычно связывают с продуктами растительного происхождения или рыбой. Микроорганизм широко распространен в природе, особенно в почве и водной среде, в связи с чем растения и рыба легко заражаются спорами и вегетативными клетками *C. botulinum*.

В табл. 4 показано, что в течение 78 лет в США было зарегистрировано 766 вспышек ботулизма. По данным Ганна [55], в 766 зарегистрированных вспышках отмечен 1961 случай заболевания. Из вспышек, возникших после 1950 г., около 28 % были вызваны токсином типа А, 12 % — токсином типа В, 10 % — токсином типа Е, менее 1 % — токсином типа F, а в 49 % случаев тип токсина не был идентифицирован [55]. Данные для периода с 1970 по 1977 г., когда количество вспышек, вызванных токсином неустановленного типа, резко уменьшилось, показывают, что около 51 % вспышек было вызвано токсином типа А, 21 % — токсином типа В, 12 % — токсином типа Е, вспышек, обусловленных токсином типа F, не было, и 17 % были вызваны токсином неустановленного типа [55]. Совершенно очевидно из анализа этих данных, что вспышки ботулизма чаще всего связаны с токсином типа А. Общее количество вспышек, вызванных токсинами типов В и Е (связанных с рыбой), меньше, чем вспышек, вызванных токсином типа А.

Выше упоминались ботулизм раны и детский ботулизм. Эти состояния вкратце описаны ниже, а более распространенная интоксикация, связанная с употреблением пищевых продуктов,

Таблица 4

Годы	Источник пищевого продукта		
	Обработка в бытовых условиях	Промышленная обработка	Неизвестен
1899	1	0	0
1900—1909	1	1	0
1910—1919	48	14	8
1920—1929	77	26	13
1930—1939	135	6	13
1940—1949	120	1	13
1950—1959	50	2	51
1960—1969	42	10	26
1970—1977	74	6	19
Всего	548	66	152

рассматривается в остальной части раздела, посвященного ботулизму.

Ботулизм раны возникает в том случае, когда рана инфицируется *C. botulinum*, который при размножении в ране вырабатывает токсин. Симптомы ботулизма раны в основном совпадают с симптомами этой болезни, возникающей при употреблении пищевых продуктов, за исключением того, что обычно отсутствуют желудочно-кишечные симптомы [56]. В 1977 г. было зарегистрировано только 18 случаев ботулизма раны; в трех случаях причиной болезни был токсин типа А, токсином типа В вызван один случай, а о других случаях нет информации [55].

Детский ботулизм является результатом выработки ботулинического токсина в желудочно-кишечном тракте и наблюдается у детей в возрасте менее одного года, причем чаще всего у детей в возрасте до шести месяцев. Болезнь впервые была распознана в 1976 г. Она характеризуется запорами с последующим возникновением первичного мышечного паралича, поражающего черепные нервы и распространяющегося на периферическую и дыхательную мускулатуру [55]. В течение 1977 г. в Центр борьбы с болезнями поступали сведения о заболеваниях из 15 штатов, причем большинство случаев отмечено в Калифорнии. Из отмеченных 58 случаев заболевания 33 случая были вызваны токсином типа А, а 25 случаев — токсином типа В [55]. Точный источник спор, поглощенных детьми, неизвестен. В одном случае считали, что источником была домашняя пыль, а в нескольких случаях источником считали мед [55]. Однако в других случаях источник спор не был обнаружен. В последнее время Сугияма и др. [57] проанализировали 55 бытовых и 186 промышленных образцов меда и обнаружили споры *C. botulinum* в двух бытовых образцах (тип А в одном случае и тип В в другом), а также в 19 промышленных образцах (тип А в 11 случаях и тип В в 8 случаях). В связи с тем что споры широко распространены в окружающей природной среде, действительное значение зараженного меда в возникновении детского ботулизма еще должно быть установлено. Вполне вероятно, что поглощаемые споры *C. botulinum* вызывают болезнь у детей, а не у взрослых, так как дети не имеют достаточно развитой защитной кишечной микрофлоры.

Симптомы и лечение заболевания

Симптомы. В большинстве случаев ранние симптомы ботулизма типичны для желудочно-кишечного заболевания и включают тошноту, рвоту и понос [56]. Желудочно-кишечные симптомы особенно обычны при ботулизме типа Е, но отсутствуют при ботулизме раны. Эти симптомы обычно появляются через 12—36 ч после употребления токсичного продукта. В редких

случаях симптомы появляются даже через 2 ч, но иногда и через 14 дней после употребления продукта, содержащего токсин. Появление симптомов ботулизма типа Е наступает более быстро, чем при других типах ботулизма [56].

Желудочно-кишечные расстройства с последующими неврологическими симптомами — слабостью, утомляемостью, головокружением — часто появляются на ранней стадии заболевания. Частыми являются офтальмологические симптомы, которые включают затуманенное зрение, диплопию, расширенные и неподвижные зрачки, ослабленный рефлекс на свет. Другими симптомами являются опущение век, слабость лицевых мышц, затруднение речи и глотания из-за фаринголарингеального паралича, запор, сухость языка, гортани и полости рта, мышечная слабость, снижение артериального давления. При прогрессировании заболевания наступает паралич дыхательных мышц и диафрагмы. Смерть наступает чаще всего из-за дыхательной недостаточности и обструкции дыхательных путей [56]. При отсутствии лечения смертность может достигнуть 67 %. Улучшение лечения ботулизма привело к снижению смертности до 23 % в период с 1970 до 1973 г.

Лечение. Лечение заключается во введении больному соответствующего антитоксина. После этого необходимо обратить внимание на то, чтобы у реципиента не развилась сывороточная болезнь, так как антитоксины готовят из лошадиной сыворотки. Другие стороны лечения включают применение трахеостомии или аппаратного дыхания при нарушении дыхательной функции и удаление токсина из кишечного тракта посредством клизм, слабительных средств, промывания желудка или введения двууглекислого натрия. (Полная диагностическая и клиническая информация и данные об антитоксине, поставляемом Центром борьбы с болезнями, содержатся в работе «Ботулизм», которая имеется в Центре борьбы с болезнями в г. Атланте, штат Джорджия.)

Микроорганизм

C. botulinum — это строго анаэробная палочковидная бактерия с размерами около $0,8-1,2 \times 4-6$ мкм. Микроорганизм грамположителен и образует теплоустойчивые эндоспоры. Различные штаммы *C. botulinum* могут быть сгруппированы на основе реакции нейтрализации токсина антитоксином.

В природе широко распространены споры различных типов *C. botulinum*, которые регулярно выделяются из почвы в различных частях мира и менее часто из воды [58]. Споры *C. botulinum* типа Е были обнаружены в морских осадках и в содержимом кишечника рыб, обитающих во всем Северном полушарии [58]. Существуют доказательства того, что определенный тип микроорганизма может преобладать в одном

географическом регионе, а другой — в другом регионе (например, считается, что тип А превалирует на западе США, а тип В в среднезападных и восточных районах страны) [58].

Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма

Температура. *C. botulinum* типов А и В размножается в диапазоне температур от 10 до 50 °С. Тип Е может размножаться и продуцировать токсин при 3,3 °С (требуется от 31 до 45 сут); верхний предел температуры, при которой происходит его рост, находится около 45 °С [59]. Некоторые культуры могут размножаться при температуре на несколько градусов ниже указанного минимального предела, но эти штаммы являются исключениями.

Теплота может быть эффективно использована для инактивации спор *C. botulinum*. Споры типов А и В имеют значение *D* (время нагревания в минутах при данной температуре, необходимое для уменьшения количества жизнеспособных спор на 90 %) от 0,1 до 0,21 при 121,1 °С. Значение *D* для спор типа Е находится в пределах от 0,33 до 3,3 при 80 °С, а в рыбе сиг от 1,6 до 4,3 при 80 °С. Споры *C. botulinum* высокоустойчивы к замораживанию, но вегетативные клетки почти так же чувствительны к повреждениям, как и клетки грамотрицательных бактерий [59].

Облучение. Споры *C. botulinum* типа В (высокоустойчивый штамм) инактивируются облучением в дозе от 3,5 (при 20 °С) до 5,28 (при —196 °С) Мрад. Действительно, такая обработка уменьшает количество спор в 10^{12} раз [59]. Инактивация облучением зависит от температуры, состояния спор, присутствия солей в обрабатываемой среде и водной активности субстрата. Споры в пищевых продуктах более устойчивы к облучению, чем споры в лабораторной среде [59].

Водная активность. Образование спор и синтез токсина типа А может происходить при водной активности (a_w) 0,95, типа В — при 0,94 и типа Е — при 0,97 при прочих оптимальных условиях [59]. При оптимальных условиях (бульон рН 7, температура от 20 до 30 °С) споры типов А, В и Е могут развиваться при значении a_w 0,89, если в бульон добавляется глицерин, или 0,93 при добавлении в бульон хлористого натрия [59]. Рост вегетативных клеток также зависит от a_w среды. Например, максимальный рост *C. botulinum* типа Е происходит при a_w 0,995 (от 15 до 30 °С), но снижается на 35 % при уменьшении a_w до 0,98 [59].

Соль для посола. Большое количество экспериментальных данных показывает, что *C. botulinum* может расти и образовывать токсин в мясных продуктах, которые не содержат нитрит, если продукты хранятся достаточно длительное время при температуре (выше 0 °С), допускающей рост организма. В связи

с тем что *C. botulinum* может вырабатывать токсины в отсутствие нитрита или в присутствии небольшого его количества (по сравнению с традиционным его применением), в мире существует беспокойство по поводу потенциальной опасности исключения или уменьшения содержания нитрита в посоленном мясе. Усилия, направленные на уменьшение количества нитрита в посоленных мясных продуктах, были вызваны редким появлением нитрозамина (канцерогенное вещество) в вареном беконе, а также подозрением, что нитрит сам может быть канцерогенным веществом.

Кислоты. *C. botulinum* типов А и В не размножается в пищевых продуктах при pH 4,6 или ниже [59]. Устойчивость *C. botulinum* в кислой среде уменьшается, если в ней имеется хлористый натрий или другие ингибирующие агенты. *C. botulinum* типа Е более чувствителен к кислотам, чем микроорганизмы других типов. Минимальный pH, при котором развиваются споры типа Е, составляет от 5,0 до 5,4 при 30°C, 5,4 — при 15,6°C, от 5,7 до 5,9 — при 8°C и 6,2 — при 5°C.

Хлор. В [59] указывается, что 4,5 ч/млн. свободного хлора (pH 6,5 при 25°C) могут инактивировать споры *C. botulinum* типа А в течение 6—8 мин, типа В — в течение 3—8 мин и типа Е — в течение 4—6 мин [59].

Окислительно-восстановительный потенциал. Развитие спор и рост вегетативных клеток *C. botulinum* типа Е происходит, при E_h субстрата 0—100 мВ [56]. Присутствие некоторых аэробных микроорганизмов может ускорить рост *C. botulinum* путем уменьшения окислительно-восстановительного потенциала субстрата [56].

Ботулинические токсины

Токсины — это простые белки, которые состоят только из аминокислот. Молекулы токсина состоят из токсичного компонента (от 6 до 7S) и нетоксичного компонента, равного или большего (от 12 до 16S) размера [56]. Молекулярная масса токсина типа Е равна примерно 350 000, а типа F — 238 000, но молекулярная масса токсина типа А больше, чем токсина типа Е или F [56]. Некоторые токсины активируются трипсином или трипсиноподобным ферментом. Впервые это было обнаружено для токсина типа Е. Токсин полностью инактивируется в пищевом продукте при нагреве до 80°C в течение 30 мин и в течение соответственно меньшего времени при 100°C [56].

Пищевые продукты, вызывающие вспышки ботулизма

Пищевые продукты, употребление которых может вызвать ботулизм, чаще всего обрабатываются в бытовых условиях, а не на промышленном предприятии (см. табл. 4). Это связано

Таблица 5

Продукт	Тип токсина						Всего
	А	В	Е	Р	А и В	Неизвестен ¹	
Овощи	115	31	1	0	2	2	151
Рыба и рыбные продукты	11	4	25	0	0	1	41
Фрукты	22	7	0	0	0	0	29
Приправы ²	17	5	0	0	0	1	23
Говядина ³	6	1	0	1	0	0	8
Молоко и молочные продукты	3	2	0	0	0	0	5
Свинина	2	1	0	0	0	0	3
Птица	2	2	0	0	0	0	4
Другие продукты	8	3	3	0	0	0	14
Неизвестен ¹	9	3	1	0	0	6	19
Всего	195	59	30	1	2	10	297

¹ Данная категория относится только к периоду 1974—1977 гг.

² Включены вспышки, возникшие при употреблении томатной приправы, чилийского перца, острого соуса из чилийского перца и приправы к салату.

³ Включена одна вспышка типа Р, возникшая при употреблении оленины, и одна вспышка типа А, возникшая при употреблении баранины.

с тем, что при консервировании в бытовых условиях низкокислотные продукты часто подвергаются недостаточной тепловой обработке. Недостаточно обработанные овощи являются причиной около 50 % вспышек ботулизма, отмеченных в США с 1899 по 1977 г. [55]. Рыба и рыбные продукты были причиной около 15 % вспышек, фрукты — около 10 %, а приправы — около 8 % (табл. 5). Меньшее количество вспышек возникало при употреблении говядины, молока и молочных продуктов, свинины или птицы.

ИНТОКСИКАЦИЯ CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Мысль о связи *Clostridium perfringens* с заболеванием, сопровождающимся умеренным поносом, была впервые выдвинута в 1895 г., а затем в 1899 г. [60]. В 1943 г. Кнокс и Макдональд [61] сообщили, что этот микроорганизм может вызвать пищевое отравление и описали вспышки, при которых дети заболевали после употребления пищи в школе. Причиной был соус, приготовленный за день до этого. Соус был сильно заражен спорообразующими бактериями, включая *C. perfringens*. Через 2 года Маккланг [62] описал несколько вспышек пищевой интоксикации после употребления кур, сваренных накануне. Из кур был выделен *C. perfringens*. Эти сообщения были сделаны почти сорок лет тому назад. В настоящее время *C. perfringens* ежегодно является причиной от 6 до 16 зарегистрированных

вспышек заболеваний в США (см. табл. 1). Поскольку эта болезнь обычно связана с предприятиями общественного питания (см. табл. 2), количество случаев при любой вспышке может быть значительным.

Симптомы заболевания

Пищевая интоксикация, вызванная *C. perfringens*, характеризуется сильным поносом и спазмами в нижней части брюшной полости, причем обычно без рвоты. Обычно нет лихорадочного состояния, озноба, головной боли и других симптомов инфекционного заболевания [60]. Инкубационный период обычно равен 8—24 ч, но он может быть длительнее или короче. Выздоровление обычно быстрое, причем болезнь длится не более 12—24 ч. Однако были отмечены летальные исходы среди пожилых ослабленных людей [60].

Микроорганизм

Описание. Активно развивающиеся вегетативные клетки *C. perfringens* обычно имеют вид прямых толстых палочек с тупыми концами [63]. Размер клеток обычно 2—6 мкм на 0,8—1,5 мкм. Размер зависит от штамма бактерии, возраста культуры и характера субстрата [63]. Клетки могут быть очень короткими и в экспоненциальной фазе роста бактерий приобретают кубическую форму. Окрашенные клетки из пищевого продукта обычно короче и толще, чем клетки, выращиваемые на лабораторной среде.

Бактерия анаэробна и грамположительна, образует споры, которые не видны в окрашенных клетках, выросших в пищевом продукте. *C. perfringens* при выращивании на соответствующей среде образует субтерминальные споры. Протопласты появляются в культурах некоторых штаммов *C. perfringens* при спорообразовании. Бактерия неподвижна, и некоторые штаммы имеют капсулу, состоящую из полисахаридов, соединенных с белком [63]. *C. perfringens* образует как гладкие, так и шероховатые колонии. Гладкие колонии имеют диаметр от 1 до 3 мм, немного выпуклые, матового или серо-белого цвета, блестящие, с ровными краями [63]. На второй день инкубации на колониях появляются прозрачные секторы или возвышения. Из этих зон могут быть выделены мутанты. Шероховатые колонии имеют диаметр от 3 до 5 мм. Они несколько приподняты, имеют просвечивающую поверхность с дольчатыми краями [63]. Мукоидные штаммы образуют непрозрачные приподнятые колонии с блестящей поверхностью и ровными краями. Клетки таких колоний имеют толстую капсулу.

Метаболизм. *C. perfringens* очень требователен к питанию. Искусственная среда, поддерживающая рост бактерий, содер-

от 6,0 до 7,5, при
рН от 5 до 9, не
гнми. При росте С.

При росте С. происходит изменением рН ниже 5. Водная актив

Водная актив-
ность a_w С. реги-
от 5,5 до 7,0), ко-
ется глюкоза. В
ристого натрия г-
которое допускае-
Облажение. С

Облучение. Сличаются по своей токсичности штаммы от 0,26 до 0,34 М от 0,12 до 0,32 Мр

Окислительно-восстановительный потенциал не является строго постоянным, он зависит от окислительно-восстановительных процессов. Максимальная величина E_h составляет +31 мВ при рН 7,4. Величина E_h для рН 7,4 является постоянной, это зависит от концентрации кислорода и метаболитов.

Энте

Энтеротоксин
массой 36000 ± 40
син содержит 19
ются аспарагино
кислота. Инактив
теазой, вырабаты
сина, химотрипси
дазы [60]. Это
при тем

Энтеротоксин [66]. Энтеротоксин

Когда кл клетки,

Кислоты. *C. perfringens* быстро растет при значениях pH от 6,0 до 7,5, причем рост происходит быстрее при pH 6,5, чем при pH 7,0 [63]. Экстремальными для роста являются значения pH от 5 до 9, но в пищевых продуктах они могут быть другими.

При росте *C. perfringens* в среде, содержащей глюкозу, происходит образование кислоты, сопровождающееся понижением pH ниже 5. Клетки некоторых штаммов при таких низких значениях pH не выживают более 4—5 сут.

Водная активность. Минимальное значение a_w , допускающее рост *C. perfringens*, равно 0,95—0,96 (при значениях pH от 5,5 до 7,0), когда для регулирования значения a_w применяется глюкоза. В результате замены хлористого калия или хлористого натрия глюкозой минимальное значение a_w равно 0,97, которое допускает рост организма.

Облучение. Споры различных штаммов *C. perfringens* различаются по своей устойчивости к γ -излучению. Значение D устойчивых штаммов, облученных в водной суспензии, колеблется от 0,26 до 0,34 Мрад, а значение D чувствительных штаммов — от 0,12 до 0,32 Мрад [64].

Окислительно-восстановительный потенциал. *C. perfringens* не является строгим анаэробом, но его способность расти зависит от окислительно-восстановительных условий среды. Максимальная величина E_h для роста находится в пределах от +31 мВ при pH 7,7 до +230 мВ при pH 6,0. Оптимальная величина E_h для роста равна —166 мВ и —200 мВ [60]. Несомненно, это зависит от штамма микроорганизма, pH, дозы инокулята и метаболической активности клеток.

Энтеротоксин *Clostridium perfringens*

Энтеротоксин *C. perfringens* — это белок с молекулярной массой 36000 ± 4000 и изоэлектрической точкой 4,3 [65]. Токсин содержит 19 аминокислот, причем доминирующими являются аспарагиновая кислота, серин, лейцин и глутаминовая кислота. Инактивация токсина осуществляется пропазой и протеазой, вырабатываемыми *Bac. subtilis*, но не при помощи трипсина, химотрипсина, папаина, бромеланина или карбоксипептидазы [60]. Это термолабильный токсин, значение D которого при температуре 60 °C равно 4.

Энтеротоксин изменяет транспорт жидкости, электролитов и глюкозы клетками кишечника, что сопровождается их повреждением [66]. Энтеротоксин вырабатывается при образовании клетками *C. perfringens* спор. Следовательно, заболевание возникает после поглощения большого количества вегетативных клеток, которые образуют споры в кишечнике [67]. Когда клетки *C. perfringens* образуют споры и зрелые споры высвобождаются из спорангия, энтеротоксин высвобождается

вместе со спорами [67]. Энтеротоксин скорее образуется в пищевых продуктах, чем в кишечном тракте, если в данном продукте может происходить споруляция *S. perfringens* [68]. Пищевые продукты с определяемым энтеротоксином могут содержать от 10^4 до 10^6 спор *S. perfringens* в 1 г [68].

Пищевые продукты, вызывающие интоксикацию

S. perfringens широко распространен в природе и, следовательно, может заражать многие пищевые продукты, но чаще всего продукты животного происхождения. Говядина и продукты, содержащие говядину, наиболее часто повинны в возникновении интоксикации *S. perfringens*, продукты из птицы, включая индейку и кур, занимают второе место. Другими продуктами, связанными с этим заболеванием менее часто, являются свинина, баранина, рыба, креветки, крабы, фасоль, картофельный салат, макароны с сыром и оливки [63].

Слишком длительное содержание продуктов при температуре, близкой к максимальному значению для роста *S. perfringens* (как это имеет место в столах с обогревом или охлаждением), или слишком медленное охлаждение продуктов (как это происходит в том случае, когда большое количество продуктов, включая подливы и соусы, закладывается в холодильный шкаф недостаточно большого размера), являются наиболее распространенными ошибками при обработке продуктов, которые могут привести к интоксикации *S. perfringens*. Действительно, эти условия способствуют развитию большого количества вегетативных клеток, которые, если они не инактивированы, поглощаются вместе с неправильно обработанным продуктом. Совершенно очевидно, что условия, требуемые для возникновения вспышки интоксикации *S. perfringens*, существуют иногда в ресторанах, кафетериях или на других предприятиях общественного питания. Неудивительно поэтому, что большинство вспышек этого заболевания связано с предприятиями общественного питания (см. табл. 2).

САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

Брюшной тиф был изучен в 1856 г. Вильямом Баддом, который пришел к выводу, что это инфекционная болезнь, возбудитель которой выделяется с фекалиями больного, и что зараженное молоко и вода играют важную роль в ее распространении [69]. Только в 1880 г. Эберт обнаружил бациллы тифа в тканях умерших больных. Через 4 года (в 1884 г.) Гаффки выделил и культивировал этот микроорганизм. Через год Сальмон и Смит, исследуя чуму свиней, выделили микроорганизм, который они считали возбудителем болезни и назвали его *Bacillus cholerae suis* [69]. Теперь известно, что эта болезнь вызывается вирусом, а бацилла, выделенная Сальмо-

ном и Смитом, вероятно, присутствовала в качестве вторичной инфекции. Тем не менее бактерии, вызывающие тиф, паратиф, энтерит, получили по рекомендации Линьерса родовое название *Salmonella* в честь американского бактериолога Д. Е. Сальмона, первого руководителя Бюро животноводства США [69].

В 1888 г. Гертнер выделил *Salmonella enteritidis* от больного, который умер после употребления зараженного мяса, вскоре Дорхем и де Нобль описали *Salmonella typhimurium*, которая также была выделена от пациентов, заболевших гастроэнтеритом после употребления инфицированного мяса [69]. Леффлер в 1892 г. идентифицировал возбудителя мышинного тифа в качестве члена этой группы, а вскоре многие другие микроорганизмы были описаны другими исследователями.

Сальмонеллез продолжает быть ведущей формой заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов в США. Действительно, в 1976 и 1977 гг. было больше вспышек сальмонеллеза, чем любого другого заболевания, связанного с употреблением пищевых продуктов (см. табл. 1). Причиной большинства вспышек сальмонеллеза является приготовление пищи на предприятиях общественного питания и в бытовых условиях (см. табл. 2). Учитывая большое значение сальмонеллез, эта форма заболевания, связанного с употреблением пищевых продуктов, рассматривается здесь более подробно.

Симптомы и лечение заболевания

Существуют три основных типа сальмонеллеза: брюшной тиф, гастроэнтерит и локальный тип с очагами в одном или нескольких органах, сопровождающийся септицемией. Каждый штамм сальмонеллы потенциально способен вызывать любой из этих трех клинических типов инфекции. Каждый тип вкратце описан ниже.

Брюшной тиф. Брюшной тиф — это классический пример лихорадки. Инкубационный период продолжается от 7 до 14 сут. Болезнь развивается постепенно, обычно начинаясь с недомогания, потери аппетита и головной боли. После этого начинается лихорадка, при которой температура ступенчато повышается до 40°C. Частота пульса замедляется в зависимости от степени лихорадки, и на этой стадии болезни могут наблюдаться носовые кровотечения.

В течение первой недели больной обычно находится в пространии. У него может быть понос, но более распространенным является запор. Любое из этих состояний сопровождается вздутием и болезненностью живота при пальпации. В это время у больного может быть кашель и бронхит. В течение первой или второй недели часто появляются розеолы. Обычно наблюдается увеличение селезенки, температура остается повышенной. В тяжелых случаях больной может быть в бреду и в так

называемом тифоидном состоянии, отчего появилось название болезни (название брюшной тиф появилось от греческого названия, которое первоначально обозначало помраченное и бессознательное состояние). После третьей недели температура тела больного по утрам понижается, а затем постепенно возвращается к нормальному уровню.

В крови, исследованной в течение первой и второй недели, часто обнаруживаются брюшнотифозные палочки, реже в течение третьей недели. Микроорганизмы могут быть обнаружены в посевах фекалий с самого начала заболевания и до полного выздоровления. Микроорганизмы также могут быть выделены из мочи (в течение второй и третьей недели), костного мозга и розеол.

Рецидивы наблюдаются в 10 % случаев, и возможно, представляют повторное поступление в кровь микроорганизмов, которые размножаются в таких областях, как лимфоидная ткань, костный мозг, селезенка и билиарная система. Смертность среди нелеченных больных достигает примерно 10 %, причем смерть обычно наступает в результате кишечного кровотечения или перфорации. В некоторых случаях сальмонеллы сохраняются в тканях организма, в результате чего возникает носительство болезни. Это происходит чаще всего после брюшного тифа, при котором в 3 % случаев *S. typhi* выделяется с фекалиями более года после выздоровления. Носительство *S. paratyphi* и *S. schottmülleri* наблюдается реже, чем носительство *S. typhi*, и длительность его намного меньше.

Другие тифы имеют более короткий инкубационный период (от 1 до 10 сут), чем брюшной тиф, и протекают не так тяжело. Основными симптомами являются лихорадка и недомогание, обычно они держатся от 1 до 3 нед.

Гастроэнтерит. Эта форма сальмонеллеза имеет инкубационный период от 3 до 72 ч, причем большинство вспышек возникает в течение 12—24 ч после поглощения микроорганизмов. Основными симптомами сальмонеллезной желудочно-кишечной инфекции являются внезапно возникающие тошнота, рвота, боль в животе и понос. Их появлению могут предшествовать головная боль и озноб. Дополнительными симптомами могут быть водянистый, зеленоватый зловонный стул, протрация, мышечная слабость, обморочное состояние, слабая лихорадка, беспокойство, мышечные подергивания и сонливость.

Тяжесть и продолжительность болезни зависят от количества принятой пищи (и соответственно сальмонелл), а также от вида сальмонеллы и сопротивляемости индивидуума. Выраженность проявлений болезни колеблется от незначительного дискомфорта и поноса до летального исхода в течение 2—6 сут. Обычно симптомы держатся в течение 2—3 сут, а затем следует выздоровление без осложнений. В некоторых случаях, однако, симптомы могут сохраняться в течение нескольких не-

дель или месяцев. Некоторые больные (от 0,2 до 5 %) становятся носителями сальмонелл, вызвавших у них заболевание. Смертность обычно менее 1 %.

Септицемия. Септицемия, вызванная сальмонеллами, характеризуется высокой ремиттирующей лихорадкой и гемокультурами, которые содержат возбудитель. У взрослых кишечник обычно не вовлекается, но у детей септицемия может наблюдаться как осложнение гастроэнтерита. Микроорганизмы могут локализоваться в любых тканях тела и вызывать локальные абсцессы промежности и в области таза, холециститы, пиелонефриты, эндокардиты, перикардиты, менингиты, артриты или пневмонии. *S. choleraesuis* — это один из наиболее часто обнаруживаемых микроорганизмов при этом типе инфекции. Смертность от септицемии составляет от 5 до 20 %.

Лечение сальмонеллезов. Ранее лечение брюшного тифа и других сальмонеллезов было в основном поддерживающим и заключалось в сохранении баланса жидкости и в питании больного. В последнее время обнаружено, что сульфаниламидные препараты пригодны для лечения определенных сальмонеллезов, но их применение не оправдало себя при лечении брюшного тифа. Комбинация сульфаниламидов с большими, чем обычно, дозами пенициллина имеет ограниченное терапевтическое значение.

Хотя стрептомицин активен в отношении сальмонелл *in vitro*, его применение при лечении брюшного тифа не дает положительного результата. Прием лекарства *per os* сопровождается значительным уменьшением количества бактерий в кале, но они снова появляются при прекращении приема.

Хлорамфеникол эффективен при лечении брюшного тифа, но лихорадка не исчезает примерно до четвертого дня после начала введения антибиотика. Больные могут стать бактерионосителями, несмотря на адекватное лечение этим антибиотиком. Лечение других сальмонеллезов хлорамфениколом дает еще менее удовлетворительные результаты. Предполагается, что внутриклеточное расположение микроорганизмов, вызывающих брюшной тиф, является причиной медленной реакции этой инфекции на терапию антибиотиками.

Микроорганизмы

Бактерии рода *Salmonella* — это грамположительные, не образующие спор, факультативно короткие палочки, которые обычно перемещаются с помощью перитрихальных жгутиков, хотя имеются и неподвижные формы [69]. Они легко выращиваются на обычной среде и могут образовывать кислоту (и обычно газ) из глюкозы, маннита, мальтозы и сорбита. Лактоза, сахароза, салицин и адонит разлагаются редко. Ферментация других углеводов, кроме перечисленных, происходит

непостоянно. Сальмонеллы обычно не образуют ацетон и не гидролизуют мочевины. Однако они образуют нитрит из нитрата.

Сальмонеллы имеют длину в среднем от 2 до 3 мкм и ширину около 0,6 мкм, но размеры могут изменяться в зависимости от окружающих условий. В молодых культурах, растущих на агаре, могут преобладать коккобациллярные клетки, а нитевидные формы иногда наблюдаются в культурах, выращенных в жидкой среде. Сальмонеллы, выращиваемые при 37°C, редко образуют капсулу, но большинство видов образуют мукоидные колонии, состоящие из инкапсулированных клеток, в особенности выращенные при 20°C. На обычной агаровой среде сальмонеллы образуют колонии диаметром в среднем 2—3 мм, трудно отличимые от колоний группы кишечной палочки. Свежевыделенные штаммы неизменно образуют круглые гладкие блестящие колонии, более прозрачные и имеющие более нежную текстуру, чем колонии *E. coli*. Колонии, образованные штаммами, которые часто пересеивались на искусственной среде, имеют грубую текстуру, зернистую поверхность и неровные края. Это изменение, также наблюдаемое у некоторых других бактерий, сочетается с потерей вирулентности и соматического О-антигена.

Клетки сальмонелл содержат антигены, которые делятся на три основные категории. Капсульные К-антигены (от нем. Kapsel), или оболочечные антигены, окружают клетку и химически подобны О-антигенам. Вообще К-антигены термолabile и стремятся скрыть соматические антигены клеток, в результате чего живые клетки не агглютинируются О-антисывороткой. Vi-антиген *S. typhi* является примером К-антигена. Клетки *S. typhi* могут терять Vi-антиген, и тогда они способны агглютинироваться О- и Vi-антисыворотками.

О-антигены (от нем. ohne Nauch), или соматические антигены, находятся в теле клетки (вероятно, вблизи поверхности). Они представляют собой фосфолипидно-белково-полисахаридные комплексы и характеризуются термостабильностью. С химической точки зрения полисахаридная часть антигена наиболее сложна и состоит из ряда сахаров, включая гексозамины, гептозы, пентозы, гексозы и дезоксигексозы. Определены многочисленные О-антигены, различающиеся серологически. Большинство видов содержат более одного О-антигена, и потому многие виды имеют одинаковый О-антиген. Виды могут быть подразделены на ограниченное количество групп на основе входящего в их состав О-антигена, причем каждая группа характеризуется содержанием О-антигена, которого нет в других группах. Таким образом, большинство сальмонелл могут быть разделены по О-антигену на девять групп, причем сальмонеллы, встречающиеся чаще всего, находятся в первых четырех группах, обозначенных буквами А, В, С и D. Клетки могут

и не
нит-
и ши-
симо-
ущих
а ни-
щен-
37°C,
т му-
еток,
овой
еднем
й па-
круг-
ощие
разо-
твен-
ть и
орых
сома-

терять нормальные О-антигены, и тогда они не агглютируются О-антисывороткой.

Н-антигены (от нем. Nauch), или жгутиковые антигены, расположены в жгутиках, имеют белковую природу и термолабильны. Многие виды сальмонелл могут содержать тот или другой тип жгутикового антигена и по этому признаку они являются двухфазными. Эти типы антигенов известны под названиями фазы 1 и фазы 2. Когда выращивается двухфазный тип, преобладает одна из двух фаз и чаще всего это фаза 1. Антигены фазы 1 более специфичны, чем антигены фазы 2, которые в свою очередь менее специфичны, чем О-антигены. Потеря жгутиков клеткой сопровождается потерей Н-антигенов.

Наличие антигенов в сальмонеллах привело к разработке схемы Кауфмана — Уайта для идентификации различных серотипов. В соответствии с этой схемой серотины сальмонелл разделяются на подгруппы на основании их О-антигенов, а Н-антигены определяют тип. Применение этого серологического процесса привело к идентификации сотен серотипов, причем все они патогенны для человека.

Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизмов

Сальмонеллы не очень стойкие бактерии, так как они не образуют спор. Следовательно, неблагоприятные условия оказывают более сильное влияние на эту группу бактерий, чем на некоторые другие микроорганизмы, рассматриваемые в этой главе. Некоторые основные факторы, влияющие на рост и выживание сальмонелл, рассматриваются в следующих разделах.

Температура. Несмотря на то что в лабораторных условиях большинство сальмонелл растут наилучшим образом при 37°C, однако некоторые из этих бактерий могут расти при температуре от 5,5 до 45°C. Матчес и Листон [70] определили минимальную температуру, при которой прекращается размножение бактерий. *S. heidelberg* и *S. typhimurium* росли в жидкой среде при 6,6°C, но не при 6°C. pH субстрата оказывал влияние на минимальные температуры, при которых наблюдался рост. Они сочетались со значениями pH от 7,0 до 8,0. Длительность инкубации — это еще один фактор, который необходимо учитывать, когда микроорганизмы находятся в условиях низкой температуры. Эти же исследователи обнаружили, что минимальная температура для роста *S. heidelberg* находится в пределах от 6,0 до 7,0°C, если наблюдения производились после 7 сут, и понижалась до 4,0—5,7°C — после 15 сут. Сравнимые результаты для *S. typhimurium* и *S. derby* после 7 сут были равны соответственно 8,5—9,0 и 8,2—9,0°C, а после 15 сут соответственно 7,8—8,2 и 6,6—7,0°C. Стимуляция роста сальмонелл при низких температурах имеет важное значение,

когда пищевые продукты хранятся длительное время при температуре 4 °C или выше.

Сегалов и Дак [71] изучали рост *S. enteritidis* в различных пищевых продуктах при 22 и 37 °C. Они засеивали банки со спаржей, шпинатом, бобами, томатным соком, персиками, креветками, лососем, кукурузой и горохом. Одинаковые банки со всеми продуктами инкубировались при 22 и 37 °C. При 22 °C рост наблюдался во всех продуктах, за исключением персиков, а при 37 °C — во всех продуктах, кроме персиков и спаржи. Почти во всех случаях рост был более интенсивным при 22 °C, чем при 37 °C. Субраманиан и Март [72] сравнили рост *S. typhimurium* в сепарированном молоке при 22 и 37 °C. Они отметили, что количество бактерий после 12 ч инкубации при 37 °C приближается к 1×10^9 на 1 мл, а дополнительный рост в течение последующих 4 ч при той же температуре был незначительным. По сравнению с этим после инкубации в течение 16 ч при 22 °C количество бактерий достигло $1,1 \times 10^8$ на 1 мл.

Несколько исследователей отмечали рост *S. typhi* при 45 °C. Спенсер и Мелрой [73] наблюдали, что этот микроорганизм хорошо рос при 36 пересевах при 45 °C и, по крайней мере, при 148 пересевах при температуре между 45 и 37 °C. Уэйр [74] отмечает, что рост *S. typhi* при высоких температурах усиливался при добавлении в среду определенных аминокислот. Простая глюкозо-солевая среда поддерживала рост *S. typhi* при 37 °C, но не при 40 °C. Рост происходил при 40 °C, когда среда обогащалась L-аргинином, L-глутаминовой кислотой, тиминном или L-лизином. Добавление L-глутаминовой кислоты с L-аргинином и тиамином или L-лизином способствовало делению клеток при 43 °C в течение 24 ч. Исключение L-аргинина сопровождалось размножением клеток при 43 °C в течение 48, а не 24 ч. Рид и др. [75, 76] выделили *S. anatum*, *S. melleagridis*, *S. new-brunswick* и *S. tennessee* из сухого молока. Они затем изучили теплостойкость этих микроорганизмов и *S. senftenberg* 775W, чтобы определить, выживут ли они при пастеризации молока. Эксперименты по тепловой инактивации проводились на отмытых клетках исследуемых микроорганизмов, которые были ресуспендированы в цельном стерильном молоке. За исключением *S. senftenberg*, значения *D* колебались от 3,6 до 5,7 с при 62,8 °C, от 1,1 до 1,8 с при 65,6 °C и от 0,28 до 0,52 с при 68,3 °C. Подобные значения для *S. senftenberg* были равны 34,0; 10,0; 1,2 и 0,6 с соответственно при 65,6; 68,3; 71,7 и 74,0 °C. Результаты этих экспериментов показывают, что рекомендуемые процессы пастеризации достаточны для инактивации всех семи исследованных штаммов сальмонелл, если первоначальная концентрация не превышает расчетную величину 3×10^{12} сальмонелл на 1 мл молока.

Эллиот и Хейнигер [77] определили значения *D* для *S. senftenberg* и *S. typhimurium* при относительно низких темпера-

турах с помощью инкубатора со ступенчатым изменением температуры. Они зарегистрировали значения D , равные 24 для *S. senftenberg* при 55°C и 8,5 для *S. typhimurium* при той же температуре.

Многочисленные исследования были посвящены теплостойкости сальмонелл в различных продуктах из птицы. Бэйн и др. [78] определили теплостойкость *S. typhimurium* и *S. senftenberg* 775W в курином фарше, нагретом до четырех различных температур от 55 до 75°C. Многочисленные образцы мяса массой 1 г, содержащие 3×10^8 клеток *S. typhimurium*, после выдержки в течение 5 мин при 60°C не имели жизнеспособных клеток. Для более теплостойкой *S. senftenberg* 775W потребовалась выдержка от 10 до 15 мин при 65°C для уничтожения такого же количества клеток.

Уничтожение сальмонелл на скорлупе яиц при мытье было исследовано Бирером и Барнетом [79]. Они обнаружили, что *S. pullorum*, *S. gallinarum* и *S. typhimurium* на скорлупе яиц уничтожались при мытье яиц при 65,5°C в течение 3 мин. Эта процедура, однако, приводит к некоторой коагуляции альбумина на внутренней поверхности скорлупы. Коагуляция не происходила, когда яйца подвергались мытью при 65,5°C в течение 1 мин, хотя сальмонеллы были обнаружены на одном яйце из шестисот. Сальмонеллы, использовавшиеся в этом эксперименте, разрушались в промывной воде при 53,3°C. Приведенные выше данные могут быть использованы для уничтожения сальмонелл на поверхностях оборудования.

Личчиарделло и др. [80] рассчитали время, требуемое для освобождения яиц, сваренных вкрутую, от сальмонелл. Если сырые яйца помещались прямо в кипящую воду, требовалось соответственно 5,6; 8,4; 8,7 и 9,4 мин для уничтожения *S. senftenberg* в небольших, средних, больших и очень крупных яйцах. Значения для *S. typhimurium* были соответственно 4,5; 7,2; 7,3 и 7,8 мин для яиц указанных выше размеров. Время, равное 14,1; 16,0 и 20,6 мин требовалось для уничтожения *S. senftenberg* в средних, больших и крупных яйцах, когда они помещались в воду при 20°C, которая затем доводилась до кипения. Значения для *S. typhimurium* при тех же условиях равны 12,6; 14,8 и 18,8 мин.

Уничтожение сальмонелл в сухих продуктах требует более высокой температуры обработки, более длительного времени или того и другого вместе. Расмуссен и др. [81] использовали модифицированные пробирки для определения теплостойкости сальмонелл в мясных блюдах, обсемененных естественным путем и содержащих от 8 до 10 % влаги. Семь минут при 82,2°C было достаточно для уничтожения всех сальмонелл в блюдах. Десерт, содержащий 13 % жира, потребовал обработки в течение 7 мин при 90,6°C для уничтожения жизнеспособных сальмонелл.

Стойкость сальмонелл к термическому уничтожению в 600—700 раз выше в сухом яичном белке, чем в жидком белке, как указывают данные Проста и Риманна [82]. Они сообщают также, что потребовался нагрев в течение 7 сут при температуре 49—50 °С для уничтожения сальмонелл в яичном порошке, обсемененном естественным путем.

Кислоты. Большинство исследований, посвященных проблеме взаимоотношений между сальмонеллами и кислотами, касалось вопроса разрушения микроорганизма. Относительно небольшое количество экспериментов было посвящено влиянию различных концентраций кислот на рост этих микроорганизмов в различных субстратах.

Стерн и Стерн [83] проводили эксперименты по определению влияния pH на характеристики колоний, морфологию, подвижность и окрашивание *S. enteritidis*. При выращивании микроорганизмов на агаре, имевшем значения pH от 5,16 до 6,0, колонии кажутся непрозрачными, неслитыми, зернистыми, радужными, с приподнятыми центрами. Центры уплощаются и лизируются, в них образуются вторичные колонии с зубчатыми краями. При значениях pH от 6,1 до 6,3 колонии были круглыми, блестящими, белыми, влажными, гладкими и сплошными. Нормальные полупрозрачные колонии выращивались при значениях pH от 6,3 до 7,6, а при pH от 7,8 до 8,4 колонии казались очень тонкими, размазанными и прозрачными. При выращивании в бульоне изменение pH сопровождалось морфологическими изменениями клеток *S. enteritidis*. В течение первых 24 ч инкубации при pH от 5,15 до 5,6 были ясно видны цепи и скопления клеток, причем отдельные клетки значительно различались по размеру и форме — от кокков до длинных изогнутых палочек. При pH от 5,6 до 7,0 клетки были короткими и толстыми и имели четкое биполярное окрашивание. Увеличение pH до 8,4 сопровождалось появлением равномерно окрашенных тонких палочек, которые были грампеременными. Этот микроорганизм терял свою подвижность при культивировании при pH ниже 6,0, но вновь приобретал ее после субкультивирования в нейтральной среде. В кислой среде клетки окрашивались сафранином в темно-розовый цвет. Цвет был светлее в нейтральной среде, а в щелочной среде клетки становились грампеременными.

Левин и Феллерс [84] изучали влияние молочной, уксусной и соляной кислот на *S. aertrycke*. При добавлении соляной кислоты в бульон рост не замедлялся до достижения значения pH, равного 4,0. При добавлении молочной кислоты задержка роста также происходила при pH 4,0, тогда как при добавлении уксусной кислоты она наблюдалась при pH 4,9. Микроорганизм разрушался в течение 48-часового периода инкубации, когда pH среды становился равным 3,1 при добавлении соляной кислоты, 4,0 — при добавлении молочной кислоты и 4,5 —

при добавлении уксусной кислоты. Субраманнан и Март [72] определили влияние лимонной, молочной и соляной кислот при добавлении в молоко в возрастающем количестве в течение 16 ч на рост *S. typhimurium*. Во время инкубации при 37 °C незначительное уменьшение роста становилось очевидным через 8 ч независимо от типа добавляемой кислоты, если значение pH от 5,05 до 5,35 достигалось при постепенном добавлении кислоты в молоко. Дополнительное инкубирование сопровождалось дальнейшей задержкой роста, наиболее выраженной при добавлении лимонной кислоты, а затем молочной и соляной кислот. Влияние всех кислот на задержку роста при 22 °C было большим, чем при 37 °C, причем было выражено больше всего при добавлении лимонной кислоты, а затем молочной и соляной кислот.

В связи с тем, что уксусная кислота обычно используется для приготовления майонеза и приправ к салату, а эти продукты могут быть заражены сальмонеллами из яиц, были проведены многочисленные эксперименты по выживанию этих бактерий в уксусной кислоте различной концентрации. Уетингтон и Фабнан [85] добавляли 1 мл 24-часовых культур различных сальмонелл в приправу для салата и майонез и сохраняли инокулированные продукты при комнатной температуре и при 37 °C. При обеих температурах выживание в майонезе (0,48 %-ная кислота, pH 3,80) было равно соответственно 12, 12, 6, 6, 1 и 6 ч для *S. scholtmülleri*, *S. typhimurium*, *S. paratyphi*, *S. enteritidis*, *S. choleraesuis*, *S. pullorum*. В приправе к салату (1,10 %-ная кислота, pH 3,20) выживание было равно соответственно 6, 1, 6, 1, 1 и 1 ч для перечисленных выше микроорганизмов.

Когда майонез был приготовлен с 0,15 %-ной уксусной кислотой (pH 5,0), выживание было равно соответственно 144, 144, 156, 156, 156 и 132 ч для перечисленных ранее микроорганизмов. Эксперименты с приправами к салату с 0,4 %-ной уксусной кислотой (pH 4,4) показали время выживания соответственно 144, 120, 24, 96, 96 и 96 ч для сальмонелл в приведенной выше последовательности.

Так как при растворении углекислоты образуется угольная кислота, здесь рассматривается ее влияние на сальмонеллы. Шиллингто и Левин [86] подвергали клетки *S. typhi* действию углекислоты (2,95 кг/см²) и наблюдали, что 90 % бактерий было уничтожено в течение 6 ч при 30 °C. Для сравнения они показали, что требуется 28 ч для достижения такого же уменьшения количества клеток *E. coli*.

Риел и др. [87] изучали влияние высоких значений pH на выживание *S. typhi* и *S. montivideo*. Они сообщили, что при pH 11,0 и 11,5 и температуре 15 °C большинство клеток было уничтожено в течение 4 ч. Дополнительные эксперименты показали, что длительное воздействие щелочной воды независимо

от наличия других компонентов уничтожило многие бактерии.

Влага, соль и сахар. Требования к влажности, необходимой для роста сальмонелл, выражаются наилучшим образом в величинах водной активности. Кристиан и Шотт [88] изучали необходимую a_w 16 серотипов сальмонелл при 30°C. Рост 15 подвижных штаммов происходил в жидкой среде при a_w от 0,945 до 0,999. В пищевых продуктах нижний предел для роста был несколько ниже, чем в культуральной среде. Анаэробный рост был выражен только несколько менее аэробного роста при каждом значении a_w . Единственный неподвижный штамм рос медленнее при меньших значениях a_w .

Кристиан [89] исследовал a_w , необходимую для роста *S. oranienburg* в жидкой среде. Он отрегулировал a_w сердечно-мозгового бульона, питательного бульона и бульона с экстрактом дрожжей и казитоном с помощью смеси солей (NaCl , KCl , Na_2SO_4) или сахарозы. Во всех случаях наблюдался рост при a_w 0,95, но не при 0,94. Замена бульона с глюкозой и неорганическими солями на перечисленные выше среды сопровождалась размножением бактерий при a_w 0,97, но не при 0,96 независимо от вещества, используемого для регулирования водной активности. Кристиан [89] наблюдал далее, что минимальная a_w для роста в среде с глюкозой и неорганическими солями могла быть понижена до 0,96 при добавлении пяти аминокислот, включая метионин, гистидин, пролин, серин и глутаминовую кислоту. Добавление восьми витаминов (тиамина, рибофлавина, биотина, фолиевой кислоты, пиридоксина, пантотената кальция, никотиновой кислоты и парааминобензойной кислоты) плюс пяти аминокислот, указанных выше, сопровождалось дальнейшим понижением минимальной a_w и ростом при 0,95. Добавление витаминов без аминокислот не влияло на понижение a_w , требуемой для роста.

В других экспериментах Кристиан [90] использовал сахарозу, глюкозу, глицерин, NaCl и KCl для регуляции a_w в среде с глюкозой и неорганическими солями, а затем изучал поведение *S. oranienburg* в этих средах. Использование глицерина для регуляции a_w среды способствовало росту микроорганизма при 0,96 по сравнению с 0,97 при добавлении других соединений. Дыхание клеток меньше угнеталось глицерином, чем солями или сахарами, используемыми для регуляции a_w . Регуляция a_w путем добавления глюкозы или сахарозы сопровождалась накоплением калия (но не натрия) в клетках *S. oranienburg*. Накопление калия было максимальным при a_w 0,975. Когда для установления a_w использовался NaCl , накопление калия было незначительным и повышения концентрации при замене NaCl глицерином не было.

Влияние аминокислот на a_w , требующуюся для *S. oranienburg*, исследовалось далее Кристианом и Вальдо [91]. Они на-

е бак.

кодимой
м в ве-
изучали
Рост 15
и a_v от
я роста
эробный
о роста
штамм

а S. ога-
ечно-моз-
страктом
Cl, KCl,
рост при
и неорга-
ровожда-
при 0,96
ания вод-
инималь-
и солями
аминокис-
лутамино-
на, рибо-
нотената
йной кис-
провожда-
остом при
влияло на

овал саха-
 a_v в среде
ал поведе-
глицерина
организма
х соедине-
чем солями
гуляция a_v
лась накоп-
ing. Накоп-
Когда для
калия было
амене NaCl

S. oranien-
91]. Они на-

блюдали, что понижение значения a_v путем добавления NaCl или сахарозы вызывало задержку, а затем снижало интенсивность окисления глюкозы микроорганизмом. При относительно низком значении a_v (0,970), добавление таких аминокислот, как пролин, аспарагиновая кислота, аспаргин, глутаминовая кислота, глутамин и цистеин вызывало значительное синергичное увеличение интенсивности дыхания. Проллин оказывал наиболее выраженное стимулирующее воздействие из всех изученных аминокислот, а при a_v 0,960 только эта аминокислота и ее аналог азетидин-2-карбоновая кислота оказали заметное стимулирующее действие. Проллин также действовал при замене глюкозы солью пировиноградной или янтарной кислоты. Эти исследователи [91] считают, что пролин оказывает стимулирующее действие путем увеличения аминокислотного резерва микроорганизма.

Бергмани и Сейдел [92] описали поведение выделенных сальмонелл в присутствии хлористого натрия. Они культивировали сальмонеллы на агаре с 5—10, 15, 20 и 30 % хлористого натрия и в бульоне, содержащем 5—10 и 15 % хлористого натрия при 37°C в течение 1 сут и при комнатной температуре в течение 3 сут. Визуальные наблюдения показали, что 7—10 % хлористого натрия в агаре и 8—10 % в бульоне вызывали снижение жизнеспособности сальмонелл или убивали их. Авторы наблюдали также, что немногие штаммы сальмонелл восстанавливали свою жизнеспособность после ингибирования 15—30 % хлористого натрия в бульоне. Сравнимые результаты были опубликованы Северенсом и Таннером [93]. Они изолировали штаммы *S. pullorum*, *S. typhi* и *S. schottmülleri*, которые могли расти в присутствии соответственно 8; 6 и 8 % хлористого натрия. Добавление молочной кислоты не повышало чувствительности бактерий к хлористому натрию. Эксперименты Джеопферта и др. [94] показали, что *S. typhimurium* способна расти в сепарированном молоке, pH которого доведен до 4,9 при помощи молочной кислоты и с добавлением 3 % хлористого натрия. Повышение содержания соли до 4,5 % в той же среде ассоциировалось с медленной гибелью *S. typhimurium* при 7,5 или 13°C в течение 5 нед. Дальнейшее добавление к среде 0,1 % уксусной кислоты усиливало гибель микроорганизмов.

Тарр [95] показал, что добавление 0,02 % нитрита натрия в рыбный питательный бульон в кислой среде вызывает ингибирование *S. typhi*. В соответствии с данными Северенса и Таннера [93] выбранные штаммы *S. pullorum*, *S. typhi*, *S. schottmülleri* могли расти в присутствии соответственно 1:800, 1:800 и 1:600 растворов сульфата меди и соответственно 1:25 000, 1:50 000 и 2:25 000 растворов хлорида ртути (II). Обычные штаммы этих микроорганизмов были ингибированы 1:4000 раствором сульфата меди и 1:300 000 раствором хлорида ртути (II).

Другие химические вещества. По экспериментальным данным Фрейберг и Хаммарстрём [96], 1000-кратное уменьшение количества клеток *S. typhi* при 6°C и pH 7,2 требовало присутствия от 0,025 до 0,05 мг/л свободного хлора. *S. typhimurium* более устойчива, поэтому для ее уничтожения требовалось от 0,10 до 0,15 мг/л свободного хлора. Бактериофаги, активные в отношении *S. typhimurium*, были более чувствительны к действию хлора, чем клетки-хозяева. Каблер и др. [97] обнаружили, что для уничтожения клеток *S. typhi* в воде с содержанием хлора 0,22—0,23 ч/млн. требуется от 0,5 до 1,5 ч при 25—26°C и от 2 до 15 ч при 1,5—3°C. Эти исследователи также отметили, что свежензолированные штаммы *S. typhi* требовали для разрушения примерно 2 ч воздействия хлора в количестве 0,22—0,23 ч/млн., но после года культивирования на лабораторной среде эти же культуры требовали только 0,9 ч для разрушения.

Баттерфилд и др. [98] определили влияние pH и температуры на разрушение *S. typhi* хлором. В соответствии с их данными при pH 7,0 и 2,5°C 100 %-ное разрушение достигалось после 10 мин при концентрации 0,02 ч/млн., после 3 мин при концентрации от 0,03 до 0,06 ч/млн. и после 1 мин при концентрации 0,08 ч/млн. Повышение pH до 9,8 при той же температуре сопровождалось 100 %-ным разрушением после 60 мин при концентрации 0,15 ч/млн., после 20 мин при концентрации 0,40 ч/млн., после 10 мин при концентрации 0,74 ч/млн. и после 5 мин при концентрации 1,0 ч/млн. хлора. Концентрация хлора, необходимая для 100 %-ного разрушения при 20 и 25°C, была несколько меньше в каждом отмеченном выше отрезке времени.

Лейн [99], Кроксалл и Меламед [100] определили фенольные коэффициенты нескольких четвертичных соединений аммония при воздействии на *S. typhi*. Они определили фенольные коэффициенты 335, 75, 310 и 345 соответственно для N-хлористого аммония, N-бис (триметилфенилпентенил)-N хлористого аммония, N-диметилхлористого аммония и (4-гидроксил-2-бутил) диметил (пентадецилбензил) хлористого аммония.

Готчиус и Гринсфельдер [101] подвергали *S. typhi* в течение 10 мин действию различных концентраций алкилтолилметил-триметилхлористого аммония, результаты показали 50, 80, 90, 95, 98 и 99,5 % разрушение при концентрациях соответственно $6,25 \times 10^{-5}$; $7,6 \times 10^{-5}$; $8,4 \times 10^{-5}$; $9,2 \times 10^{-5}$; $10,2 \times 10^{-5}$; $10,8 \times 10^{-5}$ и $11,5 \times 10^{-5}$ %.

Стедман и др. [102, 103], работая с *S. schottmülleri*, обнаружили, что концентрация 1:2000 диизобутилфеноксиксиптилдиметилбензилхлористого аммония разрушает 99,9 % микроорганизмов в течение 10 мин, а для достижения того же эффекта в присутствии органического вещества (сыворотки) требовалась концентрация 1:1000. Они наблюдали также, что тре-

бывалась концентрация 1:500, 1:100 и менее 1:25 для уничтожения микроорганизмов соответственно на поверхностях нержавеющей стали, асфальтовых плиток и линолеума. Подобные эксперименты со смесью алкилдиметил-3,4-дихлорбензилхлористого аммония и алкенилдиметилэтилбромистого аммония показали, что для выполнения этой же задачи требовались несколько более высокие концентрации.

В соответствии с данными Росс и др. [104], четвертичные соединения аммония, содержащие от 12 до 14 атомов углерода в алкильной группе, обладали максимальной антибактериальной активностью в отношении *S. typhi*. Включение более полярных заместителей в бензольную группу повышало бактерицидное действие, если алкильная группа содержала менее 12 атомов углерода. Антибактериальное действие уменьшалось, если алкильная группа содержала 14 или большее количество атомов углерода.

Сатта [105] добавил *S. typhi* (30000 клеток на 1 мл) в молоко и обработал его перекисью водорода в попытке уничтожить бактерии. При добавлении от 0,25 до 0,30 % перекиси сальмонеллы разрушались в течение 4—5 ч при 17—32°C, а при концентрации 0,2 % для уничтожения бактерий требовалось от 8 до 9 ч. Сырое молоко засеивалось *S. typhi*, обрабатывалось 0,2 % перекиси водорода и инкубировалось в течение 14—24 ч при 20—22 и 28—30°C в экспериментах Моначи [106]. При сравнении с необработанными контрольными образцами перекись водорода вызывала уменьшение количества бактерий в инкубированном молоке на 74—96 %. *S. typhi* была выделена из одного образца.

По сравнению с приведенными выше результатами Рошди [107] добился уничтожения *S. typhimurium* в молоке при воздействии 0,03 %-ной перекисью водорода в течение 4 ч и 0,075 %-ной перекисью в течение 1 ч. Садилек и Штепанек [108] инокулировали молоко *S. enteritidis*, затем нагрели его до 57°C, добавили от 150 до 200 мг перекиси водорода на 100 мл и обработали молоко каталазой. Ни одна концентрация перекиси водорода не уничтожила микроорганизмы в описанных условиях.

На сальмонеллы можно воздействовать также сорбиновой кислотой, лизоцимом, ультрафиолетовым излучением, озоном, антиоксидантами, окисью этилена, β -пропиолактоном, лецитином, каротином, рибофлавином, специями, эфирными маслами и сульфгидрильными соединениями. Действие указанных веществ на бактерии кратко рассматривается Мартом [69].

Причины заболевания

Брайан и др. [109] обобщили современные взгляды на то, каким образом сальмонеллы вызывают гастроэнтерит. Очевидно, что сальмонеллы достигают тонкой кишки и поступают в ее

простет, где они размножаются. Затем они проникают в подвздошную кишку и в меньшей степени в толстую кишку, где начинается воспаление. В течение этого процесса лимфатические фолликулы могут увеличиваться и изъязвляться, часто увеличиваются брыжеечные лимфоузлы. Сальмонеллы иногда преодолевают слизистые и лимфатические барьеры, поступают в кровь и вызывают септицемию.

Было высказано предположение, что эндотоксины и липополисахаридные компоненты клеточных стенок грамотрицательных бактерий являются причиной лихорадки, часто наблюдаемой при сальмонеллезе. Результаты некоторых экспериментов показывают, что определенные сальмонеллы могут образовывать энтеротоксин.

Ранее предполагалось, что для возникновения болезни в организм должно поступить большое количество сальмонелл (например, 10^6 клеток). Силликер [110] обобщил данные по вспышкам и показал, что для возникновения заболевания требуется небольшое количество клеток; при соответствующих условиях достаточно даже 100 клеток.

Пищевые продукты, вызывающие сальмонеллез

Пищевые продукты животного происхождения почти всегда связаны со вспышками сальмонеллеза. Мясо птицы было связано с 17 % из 500 вспышек заболеваний, зарегистрированных в США в период с 1966 по 1975 г. [110]. По сравнению с этим красное мясо было причиной 13 % вспышек, яйца — 6 %, а молочные продукты — 4 % вспышек заболевания. Контакты между людьми вызвали 10 %, а домашние животные были причиной 3 % вспышек заболевания. Остальные вспышки были связаны с рядом переносчиков (19 %) или переносчик был неизвестен (28 %).

Большинство вспышек сальмонеллеза в течение 1973—1976 гг. возникло в результате нарушений при обработке продуктов на предприятиях общественного питания или в домашних условиях [110]. Причины большинства вспышек заключались в недостаточном охлаждении продуктов, недостаточном повторном нагреве, неправильном хранении продуктов в горячем состоянии, перекрестном заражении, использовании зараженных сырых компонентов и неудовлетворительной чистке оборудования [110].

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Стафилококковая интоксикация, интоксикация *S. perfringens* и сальмонеллез являются причиной 80, 65 и 71 % вспышек болезней, связанных с употреблением пищевых продуктов соответственно в 1975, 1976 и 1977 гг. (см. табл. 1), однако,

небольшое количество вспышек было вызвано различными бактериями, кроме *C. botulinum*, или вирусами. В данном разделе рассматриваются болезни, вызываемые некоторыми из этих бактерий или вирусами.

Vibrio parahaemolyticus

V. parahaemolyticus — это грамотрицательная, палочковидная, факультативно анаэробная и галофильная бактерия [111]. Она может расти в среде, содержащей от 1 до 8 % хлористого натрия, но оптимальный рост происходит в присутствии 2—4 % хлористого натрия. *V. parahaemolyticus* растет лучше всего при pH от 7,6 до 8,6 (диапазон для роста от 5,6 до 9,6) и 30—35°C (диапазон для роста от 5 до 42°C). *V. parahaemolyticus* более чувствительна к низким температурам, чем *E. coli*. Бактерия уничтожается в течение 15 мин или меньше при 60°C, а также при высушивании и воздействии уксусом в течение 1 ч и дистиллированной водой в течение 1 мин [111]. Бактерия обитает в морской среде, в особенности в прибрежных водах и устьях рек и, следовательно, связана с морской рыбой [111].

Связь между *V. parahaemolyticus* и заболеванием впервые была установлена в Японии, где постоянно употребляются сырые и полуобработанные рыбные продукты. После этого вспышки заболевания, вызываемого *V. parahaemolyticus*, наблюдались в Юго-Восточной Азии, Африке, Австралии, Европе и США.

Заболевание, вызываемое *V. parahaemolyticus*, является результатом инфекции, приводящей к развитию гастроэнтерита [111]. Симптомы болезни обычно появляются через 12 ч после употребления инфицированной пищи, хотя инкубационный период может составлять от 2 до 48 ч. Болезнь характеризуется острыми болями в животе, поносом, тошнотой и рвотой. Может иметь место небольшая лихорадка и головная боль. В течение нескольких дней обычно происходит полное выздоровление, смертность низкая и наблюдается чаще всего среди пожилых, ослабленных людей.

Штаммы *V. parahaemolyticus*, вызывающие гастроэнтерит, обычно также продуцируют термостабильное внеклеточное вещество, обладающее гемолитическими свойствами в среде, содержащей эритроциты человека. Это называется феноменом Канагава [111]. Предполагается, что гемолизин Канагавы играет важную роль в возникновении болезни, хотя, вероятно, участвуют и другие факторы.

Энтеропатогенные *E. coli*

Энтеропатогенной *E. coli* называется любой штамм *E. coli*, который вызывает заболевание, сопровождающееся поносом. Энтеропатогенные штаммы *E. coli* делятся на две группы в за-

зависимости от типа вызываемой болезни. Штаммы, которые вызывают заболевание с холероподобными симптомами (водянистый понос, ведущий к обезвоживанию и шоку), образуют энтеротоксины и потому называются токсигенными энтеропатогенными штаммами *E. coli*. Эти штаммы являются причиной «детской диареи» и «диареи путешественников» [112, 113]. Штаммы, которые вызывают дизентериеподобное заболевание (кровавый и слизистый понос), называются инвазивными энтеропатогенными штаммами *E. coli* из-за их способности проникать в эпителиальные клетки слизистой толстой кишки. Эти штаммы не образуют энтеротоксины. Инвазивные энтеропатогенные штаммы *E. coli* связаны с дизентериеподобными заболеваниями у людей любого возраста.

В течение ноября и декабря 1971 г. по крайней мере 227 человек в 96 отдельных вспышках в нескольких штатах США заболели острым гастроэнтеритом примерно через 24 ч после употребления импортированного французского камамбера или сыра бри [114, 115]. Из испражнений некоторых больных, а также из образцов сыра, который, как предполагали, был причиной болезни, была выделена *E. coli* серотипа 0124:В17.

E. coli и бактерии группы кишечной палочки в сыре. Бактерии группы *E. coli* в сыре были предметом исследования в течение более 70 лет. Ранние исследования были посвящены предотвращению выделения газа бактериями группы *E. coli* в сырной массе и сыре [116—118]. Для выделения газа в сыре чеддер количество бактерий в 1 г сыра должно быть близко к величине 10^7 , однако сыр с нормальным внешним видом может содержать значительное количество *E. coli* [119]. Заражение молока даже после процесса пастеризации может быть достаточно большим для вспучивания сыра [120]. Иейл [121] обнаружил, что высококачественный сыр чеддер может содержать до 57 000 бактерий группы *E. coli* в 1 г сырной массы.

Общее исследование бактерий группы *E. coli* в канадских пастеризованных молочных продуктах, проведенное Джонсом и др. [122], показало, что 18,7 % бактерий, выделенных из этих продуктов, были кишечного происхождения. Три серотипа или 2 % выделенных *E. coli* принадлежали к энтеропатогенным серотипам. Лайтбоди [123] обнаружили, что 97 % сыра чеддер из Квинсленда содержало бактерии группы *E. coli* после 2—3 нед созревания, *E. coli* I биотипа были обнаружены в 70 % образцов. Образцы сыра, содержащие более 10^6 бактерий на 1 г, были плохого качества. Некоторые сорта высококачественного сыра содержали более 1000 бактерий в 1 г. В последующих исследованиях сыра чеддер из Квинсленда Доммет [124] обнаружил, что причинами заражения сыра бактериями группы *E. coli* были неудовлетворительная пастеризация молока, антисанитарное состояние оборудования и зараженные закваски. В последних исследованиях различных сортов канадского сыра

Эллиот и Миллард [125] отметили, что 15 % образцов сыра в розничной торговле содержали более 1500 бактерий группы *E. coli* в 1 г, а Коллинз — Томпсон и др. [126] обнаружили, что 18,1 % мягких сортов сыра и 13,6 % полумягких сортов сыра содержали более 1600 бактерий в 1 г.

Позднее Франк и Март [127] исследовали 160 образцов сыра промышленного производства на наличие фекальных бактерий группы *E. coli* и энтеропатогенных *E. coli*. Они исследовали образцы сыра камамбер, бри, брик, мюнстерский сыр и сыр колби. 58 % исследованных образцов содержали менее 100 фекальных бактерий группы *E. coli* в 1 г, но 17 % содержали более 10000 бактерий. Ни в одном сорте сыра не были обнаружены энтеропатогенные серотипы *E. coli*. Подобное исследование, проведенное Глатцели и Брудвигом [128], также показало отсутствие энтеропатогенных *E. coli* в сыре промышленного производства.

Ингибирование *E. coli* молочнокислыми бактериями. Франк и Март [129, 130] исследовали влияние молочнокислых бактерий на *E. coli*, когда оба организма находились в сепарированном молоке. При отсутствии молочнокислых бактерий продолжительность генерации патогенных и непатогенных штаммов *E. coli*, составляла от 28 до 35 мин, если инкубация происходила при 32 °C и от 66 до 109 мин при температуре инкубации 21 °C. Добавление 0,25 или 2 % промышленной закваски вместе с *E. coli* вызвало полное ингибирование роста *E. coli* при инкубации в течение 6—9 ч при 32 °C. При 21 °C клетки *E. coli* часто развивались с трудом в присутствии молочнокислых бактерий. *Streptococcus cremoris* и *Streptococcus lactis* в одинаковой степени ингибировали *E. coli* при 32 °C. При 21 °C *S. cremoris* оказывал более сильное ингибирующее действие на *E. coli*, чем *S. lactis*, но промышленная молочная закваска со смесью штаммов оказывала более выраженное ингибирующее действие, чем любая из этих культур в чистом виде.

Развитие энтеропатогенных *E. coli* в сыре. Случай с болезнью, описанный выше, подсказал Парку и др. [131], а также Франку и др. [132] исследовать энтеропатогенные *E. coli* при производстве и созревании сыра камамбер. Они наблюдали следующее: рост *E. coli* иногда был минимальным, пока сырная масса не была разрезана и заложена в формы; популяции примерно 10^4 *E. coli* в 1 г появились в некоторых сырах через 5—6 ч после начала производства сыра, тогда как молоко первоначально содержало около 10^2 *E. coli* в 1 мл; *E. coli* погибали при созревании сыра, причем некоторые штаммы исчезали из сыра в течение первых двух недель, а другие выживали в течение 4—6 нед; рост *E. coli* не наблюдался в созревшем сыре при pH 6,7, но на поверхности сыра происходил быстрый рост *E. coli*.

Франк и др. [133] также исследовали развитие энтеропато-

генных *E. coli* при производстве и созревании сыра брик. Результаты отличались от данных, полученных при исследовании сыра камамбер тем, что первоначально при производстве сыра развивалась несколько большая популяция энтеропатогенных *E. coli*, инактивация энтеропатогенных *E. coli* в сыре брик при содержании от 10^3 до 10^4 в 1 г в оставшиеся 7 нед была медленнее и, кроме того, рост энтеропатогенных *E. coli* на поверхности сыра брик был более ограниченным.

Yersinia enterocolitica

Y. enterocolitica — это грамотрицательная палочковидная бактерия. Клетки иногда могут быть плеоморфными или яйцевидными [134]. При 37°C бактерия, как правило, неподвижна, а при более низкой температуре она перемещается при помощи перитрихнальных жгутиков. *Y. enterocolitica* лучше всего растет при $22-29^\circ\text{C}$, но развивается хорошо также при $0-1^\circ\text{C}$. Следовательно, *Y. enterocolitica* одна из немногих бактерий, вызывающих болезни, связанные с употреблением пищевых продуктов, которые развиваются на продукте при охлаждении последнего.

Y. enterocolitica образует термостабильный энтеротоксин, который может вызывать заболевание, характеризующееся острой болью в животе, лихорадкой, головной болью, поносом, недомоганием, рвотой, тошнотой и ознобом [134]. Выздоровление обычно наступает в течение 3 дней. *Y. enterocolitica* может вызвать у детей острый мезентериальный лимфаденит, симптомы которого напоминают аппендицит, в результате чего иногда делают ненужную аппендэктомию.

Сырое молоко и молоко с добавлением шоколада связывают со вспышками заболевания, вызываемого *Y. enterocolitica*. Случай с шоколадным молоком был результатом заражения молока после пастеризации, возможно, посредством шоколадного сиропа. Микроорганизм также был выделен из ряда продуктов, которые не вызывали заболевания, включая свинину, говядину, куриное мясо, баранину, пирожные, мясные продукты, молоко, устрицы и воду [134].

Bacillus cereus

B. cereus — это большая грамположительная, палочковидная, аэробная, спорообразующая бактерия, которая может расти анаэробно [135]. Вегетативные клетки имеют размеры $1,0-1,2$ мкм на $3,0-5,0$ мкм, а споры имеют эллипсоидную, центральную или парацентральную форму. *B. cereus* растет при $10-48^\circ\text{C}$, но оптимальный рост происходит при $28-35^\circ\text{C}$.

B. cereus вызывает заболевания двух типов, причем один

характеризуется поносом, а другой — рвотой. Симптомы формы, сопровождающейся поносом, включают боли в животе, профузный водянистый понос, тенезмы и умеренную тошноту, которая редко приводит к рвоте. Эти симптомы редко продолжаются более 12 ч.

Развитие заболевания, сопровождающегося рвотой, обычно происходит в течение 1—5 ч после употребления зараженного продукта, но иногда даже через 15—30 мин, а в других случаях и через 6—12 ч. Симптомы включают острый приступ тошноты и рвоты, который обычно сопровождается болями в животе. Примерно у 30 % больных наблюдается умеренная диарея. Выздоровление происходит быстро, обычно в течение 6—24 ч после начала заболевания [135].

V. cereus вырабатывает ряд внеклеточных метаболитов, в основном во время логарифмической фазы роста, в том числе: протеазы, β -лактамазы, пептидные антибиотики, фосфолипазы, гемолизины, токсины летальный для мышей и энтеротоксин [135]. Энтеротоксин является термолабильным белком, имеющим молекулярную массу от 55000 до 60000. Он инактивируется в течение 5 мин при 56°C (была осуществлена инаktivация в течение 20 мин при 60°C). Описан также второй энтеротоксин, который термостабилен, устойчив к воздействию экстремальных значений pH и протеолитических ферментов. Этот токсин имеет молекулярную массу менее 5000 и вызывает рвоту. Выработка *V. cereus* двух энтеротоксинов объясняет существование двух форм заболевания, вызываемого этой бактерией.

Пищевые продукты, связанные с возникновением вспышек пищевой интоксикации, вызываемой *V. cereus*, включают пудинг, соус, суп, картофельное пюре, овощи, рубленое мясо, ливерную колбасу, индонезийские рисовые блюда, пирожные с кремом, запеканку со свининой, рыбу с томатным соусом, вареное мясо, молоко, мороженое, жареный и вареный рис, вареную курицу, салат из зеленой фасоли и блюда из сдобного теста. В начале и середине 70-х годов в Великобритании наблюдались периодические вспышки этого заболевания, возникавшие в результате неправильной обработки вареного или жареного риса в некоторых китайских ресторанах и продовольственных магазинах [135].

Время от времени вспышки болезней, связанных с употреблением пищевых продуктов, вызываются также и другими микроорганизмами, например, *Vibrio cholerae*, *Shigella*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Brucella*, *Coxiella burnetti*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Arizona*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter*. Информация по этим вопросам изложена в работах Бриана [134] и Сахазки [111].

Вирусы

Вирусы, обычно обитающие в кишечнике человека, могут иногда заражать пищевые продукты и, если последние не обрабатываются с целью инактивации вирусов, они становятся факторами переноса вирусов к людям, употребляющим эти продукты. Сырые продукты от некоторых животных (например, коз, рогатого скота и овец) могут быть инфицированы вирусами, но в общем они мало влияют на здоровье человека. В противоположность этому водные животные, имеющие панцирь, могут быть заражены вирусами, которые влияют на здоровье человека, если эти животные выращиваются в воде, загрязненной фекалиями человека. Вполне вероятно также, что овощи, выращиваемые на полях, могут быть заражены вирусами, если для полива используется загрязненная вода или в качестве удобрений вносятся в почву фекалии человека [136]. Как и в случаях с другими агентами заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов, вирусы могут заражать продукты при обработке, хранении, распределении и окончательном приготовлении, если для этого имеются соответствующие условия. Примерами таких вирусов являются вирусы инфекционного гепатита [136] или полиомиелита и другие энтеровирусы [136]. В пищевых продуктах вирусы могут быть инаktivированы при низком значении pH (например, 3) или при относительно небольшой тепловой обработке (например, при 65 °C в течение менее чем 1 мин). Вирусы инаktivируются также радиацией и дезинфицирующими веществами, например хлором и йодом [136].

БОРЬБА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

В данной главе было мало сказано о борьбе с болезнями, возникновение которых связано с пищевыми продуктами. Это было сделано для того, чтобы уменьшить до минимума повторения, которые были бы неизбежны, если бы такие меры упоминались при описании каждой формы рассматриваемых здесь болезней.

С целью дальнейшего сокращения распространенности таких болезней в США необходимо обратить внимание на предприятия общественного питания и на приготовление пищи в бытовых условиях, т. е. на те два места, где допускается большинство нарушений при обработке пищевых продуктов. Пищевая промышленность несет ответственность за относительно небольшое количество вспышек болезней.

Первый шаг вперед в эффективной борьбе с болезнями, связанными с употреблением пищевых продуктов — это образование. Каждый ученик средней школы должен получить подготовку по вопросам правильной обработки пищевых продуктов. Это способствовало бы снижению распространенности заболеваний, вызванных ошибками при обработке продуктов в домашних условиях, а также на предприятиях общественного питания, так как лица, принятые на работу в этой отрасли промышленности, имели бы основы знаний по обработке продуктов.

Необходимо дать образование людям сегодня. Программой этого образования может служить программа Национального института предприятий общественного питания. Эта программа предусматривает подготовку по пищевой санитарии для управляющих предприятиями общественного питания с тем, чтобы управляющий мог обучать своих рабочих. На некоторых предприятиях общественного питания имеется 100 %-ная текучесть кадров ежегодно, что превращает вопрос обучения в непрерывный процесс и не всегда управляющие могут справиться с ним, даже при наличии соответствующей подготовки. Тем не менее с непрерывными программами подготовки на предприятиях связаны наши главные надежды на уменьшение количества вспышек болезней, возникающих из-за ошибок, допускаемых работающими в этой отрасли промышленности. Соответствующие контрольные органы должны способствовать развитию такого образования.

Контрольные органы должны также бороться с болезнями, связанными с употреблением пищевых продуктов путем инспектирования и наблюдения за различными отраслями пищевой промышленности. Например, кроме деятельности по инспектированию мясных продуктов и продуктов из птицы, Министерство сельского хозяйства США и FDA опубликовали ряд рекомендаций и осуществляют ряд программ с целью борьбы с болезнями, связанными с употреблением обработанных продуктов. Рекомендации FDA включают «хорошую промышленную практику производства, обработки, упаковки и хранения пищевых продуктов для человека» и условия обработки для «термически обработанных низкокислотных продуктов, упакованных в герметичные контейнеры». Эти рекомендации находятся в разделе 21, части 110 и 113 соответственно свода федеральных правил [137]. Кооперативные федеральные и штатные программы осуществляются FDA в области безопасности на предприятиях общественного питания, в молочной промышленности и в отрасли по обработке морских животных, имеющих панцирь. Значение опасностей, связанных с пищевыми продуктами, видно на примере того, что более половины бюджета FDA выделяется на пищевую санитарию и кооперативные программы по пищевой безопасности. При правильном

осуществлении своих функций контрольными органами, последние могут существенно увеличить объем усилий, направляемых на образование.

Кроме своей роли в обработке пищевых продуктов, общественность облегчает контроль за заболеваниями, связанными с употреблением пищевых продуктов, быстро сообщая о них органам здравоохранения. Сообщение, сделанное вовремя, способствует исследованию вспышки, изучению ее причин и предотвращению таких случаев в будущем. Способы исследования описаны в работе «Методика исследования болезней, связанных с употреблением пищевых продуктов» [138].

Основными принципами борьбы с болезнями, связанными с употреблением пищевых продуктов, являются следующие: выявление сырых продуктов, которые могут быть заражены бактериями, вызывающими болезни; обработка этих продуктов таким образом, чтобы не заражать ранее обработанные продукты и уменьшить до минимума рост бактерий; быстрая обработка сырых продуктов и предотвращение их заражения после обработки; сохранение подаваемых к столу продуктов в горячем состоянии при достаточно высокой температуре (например, 62 °C) для предотвращения размножения бактерий; быстрое охлаждение остатков горячих готовых продуктов, чтобы во время охлаждения не происходило роста бактерий; применение соответствующих средств для санитарной обработки оборудования и контроль за лицами, обрабатывающими продукты, с тем, чтобы их личная гигиена была на высоком уровне. Эти принципы могут быть различными в зависимости от типа обработки продуктов или технологического процесса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. R. Healy and D. Juranek, "Parasitic Infections", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 343—385.
2. Center for Disease Control *Foodborne and Waterborne Disease Surveillance*. Annual Summary—1977, Center for Disease Control, Atlanta, 1979.
3. C. C. Dauer and D. J. Davids, *Public Health Rep.*, 75, 915 (1960).
4. C. C. Dauer, *Public Health Rep.*, 76, 915 (1961).
5. L. Buchbinder, *Public Health Rep.*, 76, 515 (1961).
6. Committee on *Salmonella*, *An Evaluation of the Salmonella Problem*, National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1969.
7. A. H. W. Hauschild and F. L. Bryan, *J. Food Prot.*, 43, in press (1980).
8. F. L. Bryan, *J. Food Prot.*, 43, 140 (1980).
9. V. C. Vaughn, *Public Health*, 10, 241 (1884).
10. M. A. Barber, *Philipp. J. Sci.*, 9, 515 (1914).
11. G. M. Dack, W. E. Cary, O. Wolpert, and H. J. Wiggins, *J. Prev. Med.*, 4, 167 (1930).
12. E. O. Jordan, *J. Am. Med. Assoc.*, 94, 1648 (1930).
13. E. O. Jordan, *J. Am. Med. Assoc.*, 97, 1704 (1931).
14. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 34, 557 (1971).

15. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 35, 21 (1972).
16. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 35, 77 (1972).
17. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 35, 228 (1972).
18. T. E. Minor and E. H. Marth, *Staphylococci and Their Significance in Foods*, Elsevier, Amsterdam, 1976.
19. F. L. Bryan, "Staphylococcus", in M. P. DeFigueiredo and D. F. Splittstoesser, Eds., *Food Microbiology: Public Health and Spoilage Aspects*, AVI, Westport, Conn., 1976, pp. 12-128.
20. M. S. Bergdoll, "Staphylococcal Intoxications", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 443-494.
21. R. E. Buchanan and N. E. Gibbons, *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 8th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1974.
22. A. C. Peterson, J. J. Black, and M. F. Gunderson, *Appl. Microbiol.*, 10, 23 (1962).
23. T. R. Oberhofer and W. C. Frazier, *J. Milk Food Technol.*, 31, 335 (1961).
24. C. T. Kao and W. C. Frazier, *Appl. Microbiol.*, 14, 251 (1966).
25. R. S. Dahiya and M. L. Speck, *J. Dairy Sci.*, 51, 1568 (1968).
26. J. J. Iandolo, C. W. Clark, L. Bluhm, and Z. J. Ordal, *Appl. Microbiol.*, 13, 646 (1965).
27. E. H. Marth and R. V. Hussong, *J. Dairy Sci.*, 46, 1033 (1963).
28. W. C. Haines and L. G. Harmon, *Appl. Microbiol.*, 25, 436 (1973).
29. J. A. Troller and W. C. Frazier, *Appl. Microbiol.*, 11, 163 (1963).
30. Z. J. Ordal, *J. Milk Food Technol.*, 34, 548 (1971).
31. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 35, 548 (1972).
32. D. L. Scheusner, L. L. Hood, and L. G. Harmon, *J. Milk Food Technol.*, 36, 249 (1973).
33. T. D. Hunheimer and F. W. Fabian, *Am. J. Pub. Health*, 30, 1040 (1940).
34. T. E. Minor and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 35, 191 (1972).
35. W. J. Scott, *Aust. J. Biol. Sci.*, 6, 549 (1953).
36. C. Genigeorgis and W. W. Sadler, *J. Bacteriol.*, 92, 1383 (1966).
37. S. A. Gojvat and J. Jackson, *Can. Inst. Food Technol. J.*, 2, 56 (1969).
38. J. J. Iandolo, Z. J. Ordal, and L. D. Witter, *Can. J. Microbiol.*, 10, 808 (1964).
39. G. J. Hucker and W. C. Haynes, *Am. J. Pub. Health*, 27, 590 (1937).
40. E. P. Casman, *J. Bacteriol.*, 79, 849 (1960).
41. M. S. Bergdoll, H. Sugiyama, and G. M. Dack, *Arch. Biochem. Biophys.*, 85, 62 (1959).
42. M. S. Bergdoll, C. R. Borja, and R. M. Avena, *J. Bacteriol.*, 90, 1481 (1965).
43. E. P. Casman, R. W. Bennett, A. E. Dorsey, and J. A. Issa, *J. Bacteriol.*, 94, 1875 (1967).
44. M. S. Bergdoll, C. R. Borja, R. Robbins, and K. F. Weiss, *Infect. Immunol.*, 4, 593 (1971).
45. C. R. Borja and M. S. Bergdoll, *Biochemistry*, 6, 1467 (1967).
46. R. M. Avena and M. S. Bergdoll, *Biochemistry*, 6, 1474 (1967).
47. E. J. Schantz, W. G. Roessler, J. Wagman, L. Spero, D. A. Dunnery, and M. S. Bergdoll, *Biochemistry*, 4, 1011 (1965).
48. F. S. Chu, K. Thadhani, E. J. Schantz, and M. S. Bergdoll, *Biochemistry*, 5, 3281 (1966).
49. I.-Y. Huand and M. S. Bergdoll, *J. Biol. Chem.*, 245, 3493 (1970).
50. I.-Y. Huang and M. S. Bergdoll, *J. Biol. Chem.*, 245, 3511 (1970).
51. I.-Y. Huang and M. S. Bergdoll, *J. Biol. Chem.*, 245, 3518 (1970).
52. E. Davison and G. M. Dack, *J. Infect. Dis.*, 64, 302 (1939).
53. M. S. Bergdoll, "The Enterotoxins", in J. O. Cohen, Ed., *The Staphylococci*, Wiley, New York, 1972.

54. M. S. Bergdoll, "Enterotoxins", in T. C. Montie, S. Kadis, and S. J. A. L. Eds., *Microbial Toxins*, Vol. 3, Academic, New York, 1970.
55. R. A. Gunn, *Botulism in the United States, 1899-1977*, Center for Disease Control, Atlanta, 1979.
56. G. Sakaguchi, "Botulism", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 389-442.
57. H. Sugiyama, D. C. Mills, and L.-J. C. Kuo, *J. Food Prot.*, 41, 848 (1978).
58. R. B. Tompkin and L. M. Christiansen, "*Clostridium botulinum*", in M. P. DeFigueiredo and D. F. Splittstoesser, Eds., *Food Microbiology: Public Health and Spoilage Aspects*, AVI, Westport, Conn., 1976, pp. 156-169.
59. C. Genigeorgis and H. Riemann, "Food Processing and Hygiene", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 613-713.
60. B. C. Hobbs, "*Clostridium perfringens* Gastroenteritis", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979.
61. R. Knox and E. K. MacDonald, *Med. Off.*, 69, 21 (1943).
62. L. S. McClung, *J. Bacteriol.*, 50, 229 (1945).
63. C. L. Duncan, "*Clostridium perfringens*", in M. P. DeFigueiredo and D. F. Splittstoesser, Eds., *Food Microbiology: Public Health and Spoilage Aspects*, AVI, Westport, Conn., 1976.
64. T. A. Roberts, *J. Appl. Bacteriol.*, 31, 133 (1968).
65. R. L. Stark and C. L. Duncan, *Infect. Immunol.*, 5, 147 (1972).
66. J. L. McDonel, *Food Technol.*, 34 (4), 91 (1980).
67. R. G. Labbe, *Food Technol.*, 34 (4), 88 (1980).
68. S. E. Craven, *Food Technol.*, 34 (4), 80 (1980).
69. E. H. Marth, *J. Dairy Sci.*, 52, 283 (1969).
70. J. Matches and J. Liston, *Proc. 27th Annu. Meeting, Inst. Food Technol.* (1967), p. 82.
71. M. Segalove and G. M. Dack, *Food Res.*, 9, 1 (1944).
72. C. S. Subramanian and E. H. Marth, *J. Milk Food Technol.*, 31, 323 (1968).
73. R. R. Spencer and M. B. Melory, *J. Nat. Cancer Inst.*, 3, 1 (1942).
74. G. C. Ware, *J. Gen. Microbiol.*, 1, 1398 (1954).
75. R. B. Read, Jr., J. G. Bradshaw, R. W. Dickerson, Jr., and J. T. Peeler, *Bacteriol. Proc.*, 1968, 9 (1968).
76. C. Thomas, J. C. White, and K. Longree, *Appl. Microbiol.*, 14, 815 (1966).
77. R. P. Elliot and P. K. Heiniger, *Appl. Microbiol.*, 13, 73 (1965).
78. H. G. Bayne, J. A. Garibaldi, and H. Lineweaver, *Poultry Sci.*, 44, 1281 (1965).
79. B. W. Bierer and B. D. Barnett, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 146, 735 (1965).
80. J. J. Licciardello, J. T. R. Nickerson, and S. A. Goldblith, *Am. J. Public Health*, 55, 1622 (1965).
81. O. G. Rasmussen, R. Hansen, N. J. Jacobs, and O. H. M. Wilder, *Poultry Sci.*, 43, 1151 (1964).
82. E. Prost and H. Riemann, *Annu. Rev. Microbiol.*, 21, 495 (1967).
83. E. W. Stearn and A. E. Stearn, *J. Bacteriol.*, 26, 9 (1933).
84. A. S. Levine and C. R. Fellers, *J. Bacteriol.*, 39, 499 (1940).
85. M. C. Wethington and F. W. Fabian, *Food Res.*, 15, 125 (1950).
86. C. A. Schillinglaw and M. Levine, *Food Res.*, 8, 464 (1943).
87. M. L. Riehl, H. H. Weiser, and B. T. Rheins, *J. Am. Water Works Assoc.*, 44, 466 (1952).
88. J. H. B. Christian and W. J. Schott, *Aust. J. Biol. Sci.*, 6, 565 (1953).
89. J. H. B. Christian, *Aust. J. Biol. Sci.*, 8, 75 (1955).
90. J. H. B. Christian, *Aust. J. Biol. Sci.*, 8, 490 (1955).
91. J. H. B. Christian and J. A. Waldo, *J. Gen. Microbiol.*, 43, 345 (1966).

92. G. Bergmann and G. Seidel, *Lebensmittelhygiene*, 8, 30 (1957).
93. J. M. Severens and F. W. Tanner, *J. Bacteriol.*, 49, 383 (1945).
94. J. M. Geopfert, N. F. Olson, and E. H. Marth, *Appl. Microbiol.*, 16, 862 (1968).
95. H. L. A. Tarr, *J. Fish. Res. Board Can.*, 6, 74 (1942).
96. L. Friberg and G. Hammerström, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 38, 127 (1956).
97. P. Kabler, G. O. Pierce, and G. S. Michaelsen, *J. Bacteriol.*, 37, 1 (1939).
98. C. T. Butterfield, E. Wattie, S. Megregian, and C. W. Chambers, *U. S. Public Health Rep.*, 58, 1837 (1943).
99. E. W. Lane, U. S. Patent No. 2,807,614 (1957).
100. W. J. Croxall and S. Melamed, U. S. Patent No. 2,582,748 (1952).
101. G. R. Goetchius and H. Grinsfelder, *Appl. Microbiol.*, 1, 271 (1953).
102. R. L. Stedman, E. Kravitz, and H. Bell, *Appl. Microbiol.*, 2, 119 (1954).
103. R. L. Stedman, E. Kravitz, and H. Bell, *Appl. Microbiol.*, 2, 322 (1954).
104. S. Ross, C. E. Kwartler, and J. H. Bailey, *J. Colloid Sci.*, 8, 385 (1953).
105. E. Satta, *Med. Biol.*, 3, 333 (1943).
106. V. Monaci, *Boll. Inst. Sieroter.*, 28, 357 (1949).
107. A. Roushdy, *Neth. Milk Dairy J.*, 13, 151 (1959).
108. J. Sadilek and M. Stepanek, *Proceedings of the 16th International Dairy Congress*, C, 1029 (1962).
109. F. L. Bryan, M. J. Fanelli and H. Riemann, "Salmonella Infections", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 73—130.
110. J. H. Silliker, *J. Food Prot.*, 43, 307 (1980).
111. R. Sakazaki, "Vibrio Infections", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 173—209.
112. H. I. Dupont, S. B. Formal, R. B. Horneck, M. J. Snyder, J. P. Libonati, D. G. Sheahan, E. H. LaBrie, and J. P. Kalas, *New Engl. J. Med.*, 285, 3 (1971).
113. R. W. Ryder, I. K. Wachsmuth A. E. Buston, and J. Barrett, *New Engl. J. Med.*, 295, 849 (1976).
114. R. Barnard and W. Callahan, *Morbid. Mortal. Rep.*, 20, 455 (1971).
115. L. W. Schnurrenberger, R. Beck, and J. Pate, *Morbid. Mortal. Rep.*, 20, 427 (1971).
116. F. C. Harison, *Ontario Agr. Coll. Bull.*, No. 141 (1905).
117. C. E. Marshall, *Mich. Agr. Coll. Bull.*, No. 183 (1900).
118. H. L. Russell, *Wisc. Agr. Exp. Sta. Annu. Rep.*, (1895).
119. M. W. Yale and J. C. Marquardt, *N. Y. Agr. Exp. Sta. Tech. Bull.*, No. 270 (1943).
120. C. A. Enrstrom, *Milk Prod. J.*, 45, 21 (1954).
121. M. W. Yale, *J. Dairy Sci.*, 26, 766 (1943).
122. C. A. Jones, D. L. Gibson, and K. J. Cheng, *Can. J. Public Health*, 58, 257 (1967).
123. L. G. Lightbody, *Queensland J. Agr. Sci.*, 19, 305 (1962).
124. T. W. Dommet, *Aust. J. Dairy Technol.*, 25, 54 (1970).
125. J. A. Elliott and G. E. Millard, *Can. Inst. Food Sci. Technol. J.*, 9, 95 (1976).
126. D. L. Collins-Thompson, I. E. Erdman, M. E. Milling, D. M. Bargner, V. T. Purvis, A. Loit, and R. M. Coulter, *J. Food. Prot.*, 40, 406 (1977).
127. J. F. Frank and E. H. Marth, *J. Food Prot.*, 41, 198 (1978).
128. B. A. Clatz and S. A. Brudvig, *J. Food Prot.*, 43, in press (1980).
129. J. F. Frank and E. H. Marth, *J. Food Prot.*, 40, 749 (1977).
130. J. F. Frank and E. H. Marth, *J. Food Prot.*, 40, 754 (1977).

131. H. S. Park, E. H. Marth, and N. F. Olson, *J. Milk Food Technol.*, 36, 543 (1973).

132. J. F. Frank, E. H. Marth, and N. F. Olson, *J. Food Prot.*, 40, 835 (1977).

133. J. F. Frank, E. H. Marth, and N. F. Olson, *J. Food Prot.*, 41, 111 (1978).

134. F. L. Bryan, "Infections and Intoxications Caused by Other Bacteria", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 211—297.

135. R. J. Gilbert, "*Bacillus cereus* Gastroenteritis", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 495—518.

136. D. O. Cliver, "Viral Infections", in H. Riemann and F. L. Bryan, Eds., *Food-Borne Infections and Intoxications*, 2nd ed., Academic, New York, 1979, pp. 299—342.

137. *Code of Federal Regulations, Title 21: Food and Drugs*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1980.

138. F. L. Bryan, H. W. Anderson, R. R. Anderson, K. J. Baker, H. Matsumura, T. W. McKinley, R. C. Swanson, and E. C. D. Todd, *Procedures to Investigate Foodborne Illness*, 3rd ed., International Association of Milk, Food and Environmental Sanitarians, Ames, Iowa, 1976.

Глава 3. ОПАСНОСТИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

(В. Дж. Сталтс)

Эти опасности возникают из-за наличия того или иного компонента или той или иной характеристики данного пищевого продукта, но большинство опасностей связано с неправильным использованием отдельных продуктов или несбалансированностью между всеми продуктами в диете [1].

Многие потенциальные опасности, обусловленные значительным недостатком или избытком питательных веществ, хорошо известны. Например, широко известна роль недостатка питательных веществ в возникновении таких болезней, как цинга, пеллагра и рахит, а также острый токсический эффект избыточного приема витаминов и минеральных веществ. Хронические последствия избыточного приема менее известны, но специалисты в области здравоохранения считают необходимым более глубоко исследовать этот вопрос. Вопросы опасности питательных веществ, возникающие из-за неправильного использования продуктов или несбалансированности диеты, изучены недостаточно. Хотя, несомненно, это один из важнейших аспектов роли питательных веществ в безопасности питания.

Наука о питании изучает вопросы диеты и здоровья. Это исследование включает функции питательных веществ, источники, взаимодействие, метаболизм, потребности, состояния недостатка и избытка, сбалансированность, влияние этих факторов

на здоровье. Всегда существует вопрос использования пищевых продуктов, что особенно важно в обществе изобилия. Изучая все эти факторы, специалисты разработали почти идеальную диету с точки зрения привлекательности и питательной ценности, но люди, естественно, не питаются таким образом. В связи с этим необходимо рассматривать опасности питательных веществ не только с позиции отдельных питательных веществ, но и относительно использования пищевых продуктов во всей диете.

В данной главе кратко рассматриваются функции питательных веществ, болезни или симптомы, возникающие при их недостатке. Определены и описаны питательные вещества, которые обладают потенциальной токсичностью. Рассматриваются также белки, углеводы и жиры, общая диета, современная американская диета, модные диеты, тенденции в развитии основных направлений диеты. Кроме того, обсуждается современная практика и будущее развитие в отношении повышения и обогащения питательной ценности пищевых продуктов.

ОСНОВНЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ИХ ФУНКЦИИ

Основные питательные вещества — это органические и неорганические соединения, которые требуются для поддержания жизни. Исходя из этого, содержание питательных веществ в рационе должно быть не ниже определенного минимального уровня. Однако, если прием питательных веществ значительно превосходит требуемый уровень, это может привести к различным интоксикациям, включая смерть.

Основными питательными веществами являются такие, которые требуются организму человека в определенном количестве для нормального роста, поддержания и восстановления тканей, а также для размножения. Кроме абсолютной потребности человека и большинства живых существ в кислороде и воде, существует пять больших категорий основных питательных веществ: белки, углеводы, жиры, витамины и минеральные вещества. Потребности человека в основных питательных веществах обычно рассматриваются в величинах рекомендуемых допусков диеты (RDA), которые разработаны Советом по пищевым продуктам и питанию Национального исследовательского совета Национальной академии наук. RDA представляют собой «... уровни приема рассматриваемых основных питательных веществ, которые, по мнению Комитета по допускам диеты Совета по пищевым продуктам и питанию, основанном на имеющихся научных знаниях, достаточны для удовлетворения известной потребности в питательных веществах практически всех здоровых людей» [2].

[Faint handwritten notes, possibly bleed-through from the reverse side.]

[illegible]

History of the patient	Presenting symptoms
	2.0 g ml l ml 50 g
	Hot (100° F)
	Headache

1877
 1878

Таблица 6

Питательное вещество	Рекомендуемый прием ¹	Функции	Заболевание или симптомы, возникающие при дефиците веществ
Белок	2,0 г на 1 кг — 56 г	Источник незаменимых аминокислот для метаболизма, роста и восстановления всех тканей	Ухудшение роста и восстановления ткани; пониженная сопротивляемость болезням
Углеводы	Нет (см. текст)	Накопление и выработка энергии, обезвреживание и удаление нежелательных веществ, регулирование жирового и белкового обмена	Нет сведений (недостаток энергии и кетоз при минимальном приеме)
Жир	Незаменимые жирные кислоты, 1—2 % общего количества калорий (см. текст)	Сохранение и образование энергии, обеспечение поступления незаменимой жирной кислоты (линолевой), жирорастворимых витаминов, построение клеточной мембраны, синтез гормонов, изоляционный материал, перенос липидных предшественников	Сухая чешуйчатая кожа; нарушение роста; нарушение усвоения жирорастворимых витаминов
Витамины			
аскорбиновая кислота (витамин С)	35—60 мг	Кофермент, синтез коллагена и соединительной ткани, синтез гормонов	Цинга
тиамин (витамин В ₁)	0,3—1,5 мг	Кофермент (тиаминпирофосфат) в реакциях выработки и переноса энергии	Бери-бери; раздражительность, утомляемость, эмоциональная неустойчивость, депрессия, потеря аппетита, замедление роста
рибофлавин (витамин В ₂)	0,4—1,7 мг	Кофермент (ФАД) в реакциях выработки и переноса энергии	Хейлоз, ангулярный стоматит, глосит, себорейный дерматит, зуд и жжение в глазах и повышенная светочувствительность
ниацин (витамин РР)	6—19 мг	Кофермент (НАД) в реакциях выработки и переноса энергии	Пеллагра, дерматит, деменция, диарея, смерть

Продолжение табл. 6

Питательное вещество	Рекомендуемый прием ¹	Функции	Заболевание или симптомы, возникающие при дефиците веществ
пиридоксин (витамин B ₆)	0,3—2,2 мг	Кофермент в метаболизме аминокислот и линолевой кислоты	Хейлоз, расстройства нервной системы, депрессия, неврит, себорейный дерматит, рвота, повреждения слизистой оболочки
фолацин (витамин B ₉)	30—400 мкг	Кофермент, переносчик углеродных групп (донатор метильных радикалов), синтез нуклеиновой кислоты и созревание красных кровяных клеток	Мегалобластическая анемия, глоссит, желудочно-кишечные расстройства
цианокобаламин (витамин B ₁₂)	0,5—3 мкг	Синтез красных кровяных клеток, нуклеиновых кислот и миелиновой оболочки нервов	Пернициозная анемия, демиелинизация нервов
пантотеновая кислота	2—7 мг	Кофермент А; ацетилирование в обмене жиров, углеводов и белков	Экспериментально вызванные симптомы включают депрессию, анорексию, обморок, тошноту, пониженную выработку антител
биотин	35—200 мкг	Кофермент в реакциях карбоксилирования и дезаминирования	Экспериментально вызванные симптомы включают дерматит, депрессию, мышечные боли, анорексию, тошноту, анемию
ретинол (витамин А; β-каротин)	400—1000 мкг (эквиваленты ретинола)	Регуляция синтеза белков, клеточной дифференцировки, участие в процессах зрения и роста	Куриная слепота, ксерофтальмия, ороговение эпителия, угнетение роста, пониженная сопротивляемость инфекциям
кальциферол (витамин D)	10—7,5 мкг (в виде холекальциферола)	Регуляция синтеза белков в желудочно-кишечном тракте, содержания кальция и фосфора в крови; минерализация костей и зубов	Рахит у детей, остеомалация у взрослых

Продолжение табл. 6

Питательное вещество	Рекомендуемый прием ¹	Функции	Заболевание или симптомы, возникающие при дефиците веществ
токоферолы (витамин Е)	3—10 мг (эквиваленты α-токоферола)	Функционирует в качестве антиоксиданта и защищает витамин А и жирные кислоты от окисления. Функция в организме неясна	Гемолитическая анемия, мышечная дистрофия, окислительные отложения в гладких мышцах
филлохинон менахинон (витамин К)	12—140 мкг	Требуется для свертывания крови	Нарушение свертывания крови
никотиновые вещества (витамин РР)	360—1200 мг	Кристаллическая структура костей	Остеопороз, остеонекроз

Продолжение табл. 6

Питательное вещество	Рекомендуемый прием ¹	Функции	Заболевание или симптомы, возникающие при дефиците веществ
токоферолы (витамин Е)	3—10 мг (эквиваленты α-токоферола)	Функционирует в качестве антиоксиданта и защищает витамин А и жирные кислоты от окисления. Функция в организме неясна	Гемолитическая анемия; креатинурия, восковидные отложения в гладких мышцах
филлохинон/менахинон (витамин К)	12—140 мкг	Требуется для свертывания крови	Нарушение механизма свертывания крови
Минеральные вещества кальций	360—1200 мг	Кристаллическая структура костей и зубов, перенос через клеточные мембраны, кофактор в ферментных системах, свертывание крови, синтез белков	Ненормальное развитие костей, нервная раздражимость, тетания
71 фосфор	240—1200 мг	Аналогично кальцию в структуре и процессе минерализации костей и зубов; необходим для переноса клеточной энергии	Недомогание, анорексия, боли в костях и деминерализация, отрицательный баланс кальция
магний	50—400 мг	Кофактор ферментов в энергетическом обмене, синтезе белков, внутриклеточный катион	Клинически вызванные симптомы включают анорексию, прекращение роста; нарушение нервных и мышечных функций
железо	10—18 мг	Кофактор клеточного дыхания в ферментах и других больших белковых комплексах	Гипохромная микроцитарная анемия
цинк	3—15 мг	Кофактор ферментов в энергетическом, белковом и аминокислотном обмене	Угнетение роста, анорексия, нарушение развития, потеря вкуса и обоняния
йод	40—150 мг	Составная часть тиреоидного гормона тироксина	Зоб, нарушение энергетического обмена, апатия

Продолжение табл. 6

Питательное вещество	Рекомендуемый прием ¹	Функции	Заболевание или симптомы, возникающие при дефиците веществ
фтор	0,1—4,0 мг	Повышенная минерализация костей и зубов	Подверженность зубов разрушению
медь	0,5—3 мг	Кофактор ферментов белкового и аминокислотного обмена и образование красных кровяных клеток	Клинически вызванные симптомы включают гипохромную анемию, деминерализацию костей, лейкопению
хром	0,01—0,2 мг	Кофактор переноса глюкозы инсулином	Гипергликемия, нарушенный рост, глюкозурия и повышенное количество холестерина в сыворотке крови
кобальт	Компонент витамина B ₁₂	Активный центр молекулы витамина B ₁₂	Неизвестны или те же, что и при дефиците витамина B ₁₂
марганец	0,5—5 мг	Кофактор ферментов синтеза белков и энергетического обмена	Неизвестны
молибден	0,03—0,5 мг	Кофактор фермента ксантиноксидазы	Неизвестны
натрий	115—3300 мг	Основной внеклеточный катион, поддержание водного баланса, транспорт через клеточные мембраны и поддержание осмотического равновесия	Гипонатриемия, слабость, уменьшение объема внеклеточной жидкости
калий	350—5625 мг	Основной внутриклеточный катион, кофактор синтеза белков и энергетического обмена	Гипокалиемия, потеря мышечных функций, слабость и летаргия
хлор	275—5100 мг	Образование HCl, внеклеточный анион	Отклонения от нормы, вызванные рвотой или усиленной почечной экскрецией, задержка развития в детстве

¹ Пределы рекомендуемых допусков диеты, или безопасных и адекватных уровней: первое значение — это минимальная величина для грудных детей, а второе — наибольшая величина для взрослых, за исключением беременных и кормящих женщин.

Для некоторых питательных веществ имеется меньше данных для выработки допусков. Совет по пищевым продуктам и питанию определил для этих питательных веществ вместо RDA диапазоны «расчетных безопасных и адекватных величин суточного диетического приема». Безопасные и адекватные уровни приема даны для витамина К, биотина, пантотеновой кислоты, меди, марганца, фтора, хрома, селена, молибдена, натрия, калия и хлоридов [2]. Диапазоны приема в табл. 6 основаны на RDA или безопасном и адекватном уровне в зависимости от питательного вещества.

ВИТАМИНЫ

Ранее указывалось, что организму человека требуется относительно небольшое количество витаминов для регулирования важных реакций обмена. Недостаточный прием витаминов является причиной классических авитаминозов, а продолжительная недостаточность может привести к летальному исходу. Абсолютная потребность в витаминах привела к современной витаминной терапии в мегадозах. Миллионы американцев ежедневно поглощают витамины в количествах, до 100 раз превышающих рекомендуемые уровни приема, с целью предотвращения или уменьшения действия простуд, борьбы со старением, ликвидации стресса и повышения половой потенции. В последнее время появились даже рекомендации по мегадозной витаминной терапии рака. Крайне важно поэтому для вопроса безопасности питания рассмотреть токсические эффекты, которые могут наблюдаться при избыточном приеме витаминов.

Симптомы токсического действия, связанного с повышенным приемом витаминов при нормальном потреблении пищевых продуктов, к счастью, не наблюдаются в США из-за большого разнообразия потребляемых продуктов. Токсическое действие, однако, легко вызывается большими дозами дополнительно принимаемых витаминов или при неправильном потреблении отдельных пищевых продуктов.

При рассмотрении вопроса токсичности необходимо проводить различие между жирорастворимыми (А, D, Е и К) и водорастворимыми витаминами (С и В). Жирорастворимые витамины накапливаются в жировой ткани организма, повышенный прием их в результате избыточного потребления отдельных продуктов или дополнительного приема витаминов может привести к накоплению витаминов и появлению сопутствующих симптомов токсического действия. Повышенный прием водорастворимых витаминов возникает только при потреблении дополнительного количества витаминов и ведет просто к выделению излишков из организма с мочой и потом. Однако некоторые эффекты начинают связывать с повышенным приемом водорастворимых витаминов.

Ниже рассматриваются токсичность жирорастворимых витаминов и сложные явления, возникающие при их взаимодействиях, а также токсичность основных водорастворимых витаминов.

Витамин А

Витамин А широко известен своим классическим авитаминозом, т. е. куриной слепотой, которая была известна египтянам еще тысячелетия назад. Токсичность витамина А стала известна только в настоящее время и сейчас широко описана в литературе. Витамин А включает несколько биологически активных соединений, существующих в виде различных изомеров (ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота). Кроме того, существуют каротиноиды, которые являются провитаминами А, или предшественниками витамина А, так как они легко преобразуются в организме в витамин А. Самый важный предшественник — это β -каротин, который широко распространен в растениях и имеется в некоторых животных тканях.

Нет зарегистрированных случаев летального исхода, определенно связанных с избыточным приемом витамина А, однако исключительно высокие уровни приема приводили к болезням печени [6] и задержке роста [7, 8]. Другие симптомы интоксикации при прекращении избыточного приема подвергаются обратному развитию.

Интоксикация витамином А редко является результатом потребления пищевых продуктов, за исключением потребления таких продуктов, как печень белого медведя или акулы, палтуса или трески, в которых может содержаться от 13 000 до 100 000 МЕ¹ на 1 г продукта [9, 10].

Вызвать острую интоксикацию у взрослых дополнительным приемом витамина нелегко, так как для этого требуется доза от 2 до 5 млн. МЕ [10, 11]. У детей острую интоксикацию могут вызвать значительно более низкие дозы (от 75 000 до 300 000 МЕ) [12]. Такие дозы обычно принимаются случайно или при чрезмерно избыточном приеме витаминов.

Симптомы острой интоксикации появляются у взрослых и детей в течение нескольких часов. Хроническая интоксикация обычно появляется в течение нескольких месяцев. Характеристики токсического действия витамина А представлены в табл. 7.

β -каротин — предшественник витамина А — накапливается в печени и жировой ткани, в результате чего кожа может пожелтеть. Однако он не вызывает таких токсических явлений в отличие от биологически активных соединений витамина А.

¹ Одна Международная единица (МЕ) равна 0,3 мкг ретинола или 0,6 мкг β -каротина.

Таблица 7

Симптомы	Прием	Источник
Острые		
дети до 1 года: 12 ч после приема — анорексия, выбухание родничков, повышенная раздражительность, рвота; несколько дней после приема — шелушение кожи	75 000—300 000 МЕ	[10, 12, 13]
взрослые: 6—8 ч после приема — головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота; 12—20 ч после приема — покраснение и эритематозное припухание кожи, шелушение кожи	2—5 млн. МЕ	[9, 10, 11]
Хронические		
анорексия, головная боль, затуманенное зрение, мышечная боль, выпадение волос, кровоточивость губ, растрескивание и шелушение кожи, носовое кровотечение, увеличение печени и селезенки, анемия	Дети в возрасте до 1 года — 18 000—60 000 МЕ в сутки, в возрасте от 1 до 5 лет — 80 000—500 000 МЕ в сутки Взрослые — 100 000 МЕ в сутки или 3000 МЕ на 1 кг в сутки в течение нескольких месяцев или лет	[14, 15] [6, 16, 17]

Поглощение человеком β -каротина и преобразование его в активный ретинол относительно невелико и составляет только от 20 до 30 % принятого количества. Ретинол, который является активной формой витамина А, также накапливается в печени и жировой ткани, в основном в виде эфиров уксусной и пальмитиновой кислот. Предполагается, что при гипервитаминозе А ретиноиды нарушают целостность клеточной мембраны, в результате чего высвобождаются гидролитические ферменты [18, 19].

Комитет по выбору общепринятых безопасных веществ Федерации американских обществ экспериментальной биологии (SCOGS) недавно опубликовал тщательный анализ безопасности витамина А [20]. SCOGS суммировал такие проявления гипervитаминоза А, как сухость кожи, анорексия, головная боль, слабость, выпадение волос, боль в суставах, рвота, раздражительность, увеличение печени и селезенки, повышение внутричерепного давления. По данным SCOGS, минимальный уровень, вызывающий отрицательный эффект у человека, находится в пределах 700—3000 МЕ на 1 кг в сутки. Указывается также, что дозы порядка 700—800 МЕ на 1 кг в сутки в период беременности могут вызвать аномалии плода [20].

Существующая информация приводит к выводу, что прием витамина А должен ограничиваться в пределах рекомендуемых

допусков диеты, если витамин А не прописан в качестве лекарственного препарата для лечения авитаминоза. Академия педиатрии США отмечает, что ежедневный прием детьми дополнительного количества ретинола свыше 10 000 МЕ рекомендуется только под наблюдением врача [21]. По данным Национального консорциума питания, прием витамина А, в 5—10 раз превышающий RDA, представляет большой риск [22], а Совет по пищевым продуктам и питанию считает неразумным постоянный прием более 25 000 МЕ [2].

Витамин D

Витамин D (кальциферол) в некоторых отношениях уникален в ряду других витаминов. Избыточный прием этого витамина вызывает различные токсические эффекты, включая летальный исход [23, 24]. Витамин D широко известен как «витамин солнечного света». Его наиболее распространенная форма — D₃ (холекальциферол) в отличие от других витаминов вырабатывается в нашем организме при активации солнечным светом 7-дегидрохолестерина в коже. Другая распространенная форма — D₂ (эргокальциферол) также вырабатывается под действием ультрафиолетовых лучей, причем в данном случае из эргостерина. Основная форма витамина D в организме — это активный метаболит 25-гидроксихолекальциферол [25], который далее гидроксилируется в соответствующие метаболиты, наиболее сильнодействующим из которых является 1,25-дигидроксихолекальциферол.

Загар кожи, создавая фильтр для ультрафиолетовых лучей, предотвращает выработку витамина D до уровня, при котором развивается интоксикация. Таким образом, токсическое действие витамина D проявляется только при приеме экзогенных естественных источников, например рыбьего жира или дополнительного приема витамина. Негроидным народам с повышенной пигментацией кожи требуется и повышенное содержание витамина D, к его токсическим эффектам они менее чувствительны [26].

На животных получены некоторые доказательства того, что токсичность обычных форм витамина D различна, но для людей такие доказательства отсутствуют. Симптомы интоксикации витамином D довольно неспецифичны. Избыточный прием может вызвать повышение содержания кальция в крови, повреждение кожных покровов и слизистых, а в последующем — гипертензию, сердечную недостаточность, почечную недостаточность и гипохромную анемию. Во многих случаях явления гипервитаминоза D можно ликвидировать, прекратив прием витамина D или используя лечение глюкокортикоидами [27], но, как уже отмечалось ранее, в результате избыточного приема может наступить летальный исход. Наблюдающиеся при интоксика-

Таблица 8

Симптомы	Уровень приема	Источник
Острые 2—8 сут после приема — анорексия, тошнота, рвота, понос, головная боль, полиурия, полидипсия	1000—3000 МЕ на 1 кг в сутки	[28, 29]
Хронические потеря массы, бледность, запор, лихорадка, повышение содержания кальция в крови, отложение кальция в мягких тканях	От 10 000 МЕ в сутки (в течение 1—4 мес) до 200 000 МЕ в сутки (в течение 2 нед) 100 000—500 000 МЕ в сутки (в течение 2—4 лет)	[30—32] [33, 34]

ции симптомы и соответствующие опасные для здоровья уровни приема витамина D приведены в табл. 8.

Беспокойство, вызванное токсичностью витамина D, привело к тому, что Совет по пищевым продуктам и питанию не рекомендует принимать более 400 МЕ (10 мкг холекальциферола = 400 МЕ витамина D), которые можно получить из обогащенного молока. С целью предотвращения избыточного приема витамина D Комитет по дезинформации в области питания Совета по пищевым продуктам и питанию [35] опубликовал следующее предупреждение: «Избыточное количество витамина D наносит вред, и только отдельные лица, страдающие заболеваниями, при которых нарушено поглощение или метаболизм витамина D, могут принимать более 400 МЕ ежедневно. Дополнительная потребность в витамине D устанавливается клиническими исследованиями, а лечение должно осуществляться по рекомендации и под наблюдением врачей».

В пересмотренном RDA в 1980 г. [2] Совет по пищевым продуктам и питания рекомендует потреблять в сутки: для детей до года и детей от года до 18 лет — 10 мкг, для людей в возрасте от 19 до 22 лет — 7,5 мкг, для людей старше 23 лет — 5 мкг, кроме того, для беременных и кормящих женщин дополнительно 5 мкг/сут. Даны предупреждения относительно приема витамина D более указанных количеств.

Витамин E

Кроме α -токоферола, наиболее активной формы (активность природного α -токоферола равна 1,49 МЕ на мг [2]), которая чаще всего называется витамином E, существует еще семь форм токоферолов. В природе токоферолы находятся в липидной фракции растений, поэтому наиболее важными источниками являются различные растительные масла. Например, хлопковое, подсолнечное масла и масло сафлора, имеют относительно высокое содержание α -токоферола.

Потенциальная токсичность витамина Е изучена не полностью. Вероятно, относительно большое количество витамина Е можно принимать почти без вредных последствий. Фаррелл и Биери [36] утверждают, что прием витамина Е в количестве от 100 до 1000 МЕ в сутки не вызывает отрицательных последствий. Существуют также и другие несколько противоречивые результаты наблюдений. Кроме того, лица, принимавшие избыточное количество этого витамина, могли не страдать от отрицательных последствий или не связывать эти симптомы с употреблением витамина Е. У детей, больных анемией и получавших большие дозы α -токоферола, отмечалось подавление нормальной гематологической реакции на парентеральное введение железа [37]. Совет по пищевым продуктам и питанию [2] и Комитет по выбору общепризнанных безопасных веществ [38] охарактеризовали витамин Е как относительно нетоксичный. Некоторые симптомы, которые связывают с избыточным приемом витамина Е, представлены ниже. Предполагается также, что витамин Е является антагонистом витамина К и может ухудшать свертывание крови [39].

Симптомы	Уровень приема
Головная боль, тошнота, утомляемость, головокружение, затуманенное зрение	Приблизительно 300 мг/сут
Предполагается нарушение функции гонад	4—12 г/сут при длительном употреблении
Незначительная креатинурия, растрескивание кожи, хейлоз, ангулярный стоматит, желудочно-кишечные расстройства, мышечная слабость	2—4 г/сут в течение 3 мес

Источник К. С. Hayes and D. M. Hegstead, «Toxicity of the Vitamins», in National Academy of Sciences, Toxicants Occurring Naturally in Foods, 2nd ed., Washington, D. C., 1973

Необходимо отметить, что для здоровых людей нет доказательств в пользу положительных или отрицательных последствий избыточного приема витамина Е. Таппел [40] рассмотрел широкий круг состояний, которые, по общему мнению, облегчаются дополнительным приемом витамина Е, и пришел к выводу, что такой дополнительный прием не только бесполезен, но и мешает правильному лечению больных людей. Прием витамина Е с терапевтическими целями не должен превышать RDA (для детей от года — 3 мг, для взрослых — 10 мг) более чем в 10 раз [41].

Витамин К

Двумя основными формами витамина К являются К₁, или филлохинон, и К₂, или соединения группы менахинона. Филлохинон синтезируется большим количеством растений, в частности листовыми овощами, а люцерна и табак — особенно богаты этим витамином. Менахинон-7 — это представитель боль-

шой группы гомоголов, а родственная форма — менахион-4 синтезируется животными из менадиона, иногда называемого витамином K₃ [42].

Препараты витамина K вводят новорожденным для предотвращения кровотечения, возникающего в результате отсутствия факторов коагуляции, зависящих от витамина K [43]. Некоторые формы витамина K применяют в терапевтических целях. Жирорастворимую форму K₁ получают из растительных источников, ее применение предпочтительнее по сравнению с аналогами K₃ (которые могут вызвать гемолитическую анемию и повреждение печени) при состояниях, требующих фармакологических количеств, например при болезнях печени и тяжелом синдроме малабсорбции [44].

Все, что известно о токсичности витамина K, выявилось при терапевтическом использовании этого витамина. Витамин K₁ не вызывает симптомов интоксикации в обычных терапевтических дозах от 10 до 25 мг. Однако водорастворимые формы в некоторых случаях вызывают рвоту при оральном применении, гемолитическую анемию, иктеричность склер и даже летальный исход в дозах от 5 до 10 мг, в особенности у недоношенных детей [45]. Ниже рассмотрены токсические эффекты, возникающие при применении водорастворимых соединений витамина K.

Симптомы	Уровень приема
Беременные женщины — не наблюдаются	10—25 мг/сут
Новорожденные — гемолитическая анемия, гипербилирубинемия, иктеричность склер	5—10 мг/сут парентерально
Недоношенные дети — иктеричность склер, летальный исход	По 10 мг 3 раза в сутки в течение 3 суток

Источники: Committee on Nutrition, Pediatrics, 28, 501 (1961).

Потребности человека в витамине K удовлетворяются примерно поровну растительными источниками и синтезом кишечной микрофлорой. Нормальные диеты в США содержат около 300—500 мкг витамина в сутки, что намного выше безопасного и адекватного для взрослых уровня от 70 до 140 мкг. Здоровым людям, вероятно, не требуется дополнительного приема этого витамина. Дополнительный прием можно производить только в терапевтических целях под наблюдением врача [46].

Взаимодействие витаминов A, D, E, K

В некоторых случаях трудно определить токсичность жирорастворимых витаминов из-за их взаимодействия [39, 47, 48]. Большая доза одного витамина может значительно уменьшить токсичность другого. Токсичная доза жирорастворимого витамина может быть не столь опасна при наличии высокого или

Таблица 9

Витамины, проявляющие защитное свойство	Витамин, принимаемый в избыточном количестве	Источник
А или D	D или А	[42, 47]
Е	А	[40, 49]
Е	А или D	[50]
Е	D ₃ и D ₂	[51]
К	А	[48, 52]

по крайней мере, адекватного уровня другого жирорастворимого витамина. Например, различное время начала токсического действия при избыточном потреблении жира печени трески может быть обусловлено соотношением содержания витаминов А и D, а не только содержанием витамина А. В табл. 9 даны некоторые возможные защитные взаимодействия жирорастворимых витаминов.

Кроме того, необходимо отметить обратимость защитного взаимодействия. Недостаточное количество того или иного витамина может усилить токсическое действие других. Например, токсические эффекты витаминов А и D могут быть усилены при дефиците витамина Е или витамина К, а витамины А и Е взаимно антагонистичны.

Независимо от природы взаимодействия жирорастворимых витаминов благоразумие подсказывает избегать их избыточного приема, за исключением случаев приема с терапевтическими целями под наблюдением врача [2].

Водорастворимые витамины

Водорастворимые витамины в целом обладают меньшей токсичностью по сравнению с жирорастворимыми витаминами благодаря тому, что они не задерживаются в организме в такой же степени, как жирорастворимые витамины. Избыточное количество этих витаминов, превышающее пороговые уровни, выводится довольно быстро (обычно в течение 24 ч), главным образом с мочой. Эта особенность выведения допускает случайный или преднамеренный прием избыточных количеств витаминов без заметного вреда для данного человека. Тем не менее отмечены некоторые отрицательные эффекты, связанные с избыточным приемом некоторых водорастворимых витаминов. Специалисты по питанию не рекомендуют прием этих витаминов в количествах, превышающих RDA, за исключением случаев приема под наблюдением врача. Прием большой дозы любого витамина, кроме случаев лечения особых состояний, сопровождающихся его дефицитом, может представлять большой риск, так как это маскирует состояние больного или уводит в сторону от более правильного лечения.

Таблица 10

Последствия	Уровень приема	Источник
Тошнота, понос, желудочно-кишечные расстройства, метеоризм	1 г/сут в течение 17 нед; 10—80 г/сут в течение 6—10 сут	[56, 57, 58]
Повышенный уровень оксалатов, возможное образование камней	4—9 г/сут	[59, 60]
Пониженное поглощение меди	Свыше 1 г/сут	[61, 62]
Разрушение витамина В ₁₂	500 мг	[63]
Нарушение антикоагулянтного действия гепарина и кумадина	2 мг (0,01 мг гепарина)	[64, 65]
Менструальное кровотечение (при консервативном аборте)	6 г/сут в течение 3 сут	[45]
Повышенная зависимость взрослых	Непрерывный повышенный прием	[65, 66]
новорожденных	400 мг/сут во время беременности женщины	[67]

Ниже следует обзор отрицательных эффектов водорастворимых витаминов.

Витамин С. В течение последних лет обсуждается вопрос об эффективности витамина С (аскорбиновой кислоты) при лечении не только цинги, но и других заболеваний. Спор концентрируется, в частности, вокруг рекомендуемых больших доз (10—15 г/сут) витамина С для предотвращения или уменьшения явлений обычных простуд, как предлагает д-р Л. Полинг [53]. Прием мегадоз витамина С был быстро воспринят многими гурманами, но критиковался специалистами по питанию. Попытки исследовать эффективность витамина С для предотвращения простуд или смягчения их симптомов были сделаны в университете Торонто [54], в результате чего было установлено [55], что: «Нет никаких доказательств того, что профилактические дозы (аскорбиновой кислоты) свыше 250 мг в сутки оказывают какое-либо полезное действие, причем оптимальная суточная доза может быть намного ниже, так как насыщение тканей, вероятно, является ограничивающим фактором для профилактического действия».

Исследования, проведенные в Торонто, а также другие исследования эффективности витамина С попутно обнаружили данные об отрицательных эффектах больших доз, самыми распространенными из которых являются желудочно-кишечные расстройства (табл. 10).

Интересно отметить, что витамин С вообще считается способствующим поглощению неорганических веществ. Например, поглощение железа усиливается при уровне приема около 1 г [61]. Однако совершенно обратное явление наблюдается с медью, поглощение которой подавляется при приеме больших доз витамина С [62].

Продолжаются широкие исследования витамина С, которые сопровождаются большими дискуссиями [68]. Д-р Сент-Джорджи опубликовал в 1979 г. статью [69], в которой сформулировал новую теорию о биологической функции витамина С. Эта теория отводит аскорбиновой кислоте фундаментальную роль на клеточном уровне, и, вероятно, вызовет новые дискуссии и исследования витамина С. В то же время кажется сомнительным, чтобы большие дополнительные дозы витамина С могли оказать положительное действие, и необходима осторожность при дозах от 2 до 8 г/сут. Большие дозы могут быть крайне опасными [70].

Ниацин. Отрицательные эффекты ниацина (никотиновой кислоты) в основном заключаются в побочных явлениях, возникающих при приеме больших терапевтических доз, назначаемых при недостаточном поступлении витамина с пищей. Никотиновая кислота оказывает заметное сосудорасширяющее действие при введении в больших дозах (100—300 мг перорально или 20 мг внутривенно). Наблюдаются гиперемия лица, головные боли, спазмы и тошнота [71]. С никотиновой кислотой также связано преходящее влияние на холестерин сыворотки. Понижение уровня холестерина, β -липопротеидов и триглицеридов в крови происходит при дозах ниацина от 3 до 6 г/сут [72]. Ежедневный прием 3 г и более приводит к уменьшению количества липидов в сыворотке, увеличению утилизации мышечного гликогена и уменьшению мобилизации жирных кислот из жировой ткани при физической работе [73]. Парсонс и Флинн [74] сообщают о снижении содержания холестерина в сыворотке на 10—15% при ежедневном приеме от 2 до 6 г/сут. Другие побочные явления включают зуд, шелушение и пигментный дерматоз. Все эти побочные явления исчезают при прекращении приема витамина, не оставляя вредных последствий. Из-за побочных действий, вызываемых никотиновой кислотой, чаще применяют физиологически активный амид (никотинамид). Никотинамид в терапевтических дозах не имеет побочных действий и не понижает содержание холестерина в сыворотке. У крыс, однако, наблюдалось замедление роста и жировая дистрофия печени, когда в их рационе содержалось до 1% никотинамида, а также имелось высокое содержание жира и низкое содержание холина [75].

Потребности здорового человека в ниацине легко удовлетворяются обычной диетой. Поэтому, за исключением случаев лечения пеллагры, необходимо избегать длительного приема высоких доз этого витамина.

Фолацин. Дозы фолацина (фолиевой, или птероилглутаминовой кислоты), многократно превышающие RDA, редко вызывают отрицательные последствия. Однако известно, что фолиевая кислота взаимодействуя с некоторыми антиэпилептическими препаратами, повышает частоту приступов у больных

Таблица 11

Витамин	Действие	Источник
Пантотеновая кислота	Редкий понос, 10—20 г (соль кальция); нет последствий при дозе 100 мг/кг	[71]
Пиридоксин (витамин B ₆)	Не имеет токсических действий в дозе 200 мг внутривенно; не имеет побочных действий в дозе 100—300 мг/сут перорально	[71, 78]
Тиамин (витамин B ₁)	Не имеет токсических действий при пероральном приеме (максимально всасывается 5 мг из дозы); анафилактический шок, вазодилатация, тошнота, тахикардия и одышка при повторном парентеральном введении 10—100 мг	[79, 80]

эпилепсией [76]. Доказательств других последствий нет. Прием витамина взрослыми в дозах до 400 мг/сут в течение 5 мес или 10 мг/сут в течение 5 лет без последствий указывает на относительную безопасность обычных лечебных доз порядка 5 мг/сут [71].

Необходимо подчеркнуть один важный аспект терапии фолиевой кислотой. В дозах свыше 1 мг/сут фолиевая кислота может уменьшить явления пернициозной анемии, возникающей в результате недостатка витамина B₁₂, но при этом не воздействует на другие симптомы дефицита витамина B₁₂. Дозы фолиевой кислоты, достаточные для устранения гематологических симптомов пернициозной анемии (от 25 до 250 мкг), могут затруднить распознавание неврологических признаков. Неудача в диагнозе и лечении недостаточности витамина B₁₂ может в свою очередь привести к серьезным неврологическим нарушениям [76, 77]. В связи с этим большинство специалистов считают необходимым избегать повышенного приема фолиевой кислоты, кроме случаев приема витамина под наблюдением врача.

Другие водорастворимые витамины. Другими водорастворимыми витаминами являются пантотеновая кислота, пиридоксин (витамин B₆) и тиамин (витамин B₁), которые характеризуются очень незначительными вредными последствиями, причем они недиетического происхождения (табл. 11).

АНТИВИТАМИНЫ, ИЛИ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНОВ

Кроме вопросов по безопасности питания, возникающих при дефиците витаминов и других незаменимых питательных веществ, в книге рассматривается также возможное токсическое действие повышенного приема витаминов и микроэлементов. С этой точки зрения необходимо рассмотреть отрицатель-

Таблица 12

Антагонист (витамин)	Ингибирующее действие	Источник
Тиаминаза (тиамин)	Видоизменяет структуру, дезактивируется под действием теплоты	Растения, рыба, морские животные, имеющие панцирь Сливы Акки
Гипоглицин А (рибофлавин)	Механизм неизвестен, нейтрализуется рибофлавином	
Ниацтин и лейцин (ниацин)	Механизм неизвестен, реверсируется в щелочной среде	Пшеничные отруби, просо
Авидин (биотин)	Образование комплексов, которое предотвращается теплотой	Яичный белок
Линатин (пиридоксин)	Нарушает структуру всех трех форм пиридоксина	Семена льна
Большое количество β -каротина (витамин Д)	Механизм неизвестен	Различные источники
Полиеновые кислоты (витамин Е)	Механизм неизвестен, нейтрализуется витамином Е	То же
Дикумарол и соответствующие синтетические продукты (витамин К)	Механизм неизвестен, может быть конкурентом в синтезе протромбина	Антикоагулянты

ные последствия приема таких соединений, которые подавляют активность витаминов в обменных реакциях. Этим действием обладают различные соединения, которые довольно сложно охарактеризовать. Наблюдения, проведенные в 50-х годах, показали, что эти соединения отличаются сходной структурой, вызывают симптомы, сходные с симптомами дефицита отдельных витаминов и конкурируют с отдельными витаминами, в результате чего они были названы антивитаминами [81, 82]. В дальнейшем было отмечено, что антивитамины делятся на два основных типа: структурно-подобные антиметаболиты и структурно-модифицированные соединения, которые подавляют действие витамина путем образования неактивных комплексов с модификацией молекулы [83].

Точный механизм действия во многих случаях неизвестен, однако в настоящее время антивитаминами, или антагонистами витаминов, называется группа различных соединений, которые прекращают или уменьшают действие витамина. Определенные витамины сами являются представителями антагонистов витаминов. Ранее отмечалось, что витамины А и Е взаимно антагонистичны, а витамин А является также антагонистом витамина К. В табл. 12 приведены примеры антивитаминов и их характеристики [83, 84].

Большинство антагонистов витаминов не играют большой роли в питании населения США из-за разнообразия диет. Однако современное стремление к самостоятельному приему мегавитаминной терапии может вызвать серьезные последствия

из-за сложного и недостаточно понятого взаимодействия витаминов, в особенности жирорастворимых.

Последним вопросом, относящимся к общей проблеме антагонизма витаминов, является проблема взаимодействия лекарственных препаратов и питательных веществ. Указанное взаимодействие настолько обширно и сложно, что невозможно подробно рассмотреть его в данной книге, однако можно указать, какие именно питательные вещества участвуют в нем. В справочнике по взаимодействию лекарственных препаратов и питательных веществ, опубликованном Американской диетической ассоциацией [85] приведены следующие витамины: А, С, D, Е, К, В₁₂, фолаты, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин (кроме того, кальций, железо, магний, фосфор, калий и цинк участвуют в реакциях взаимодействия питательных веществ и лекарственных препаратов).

ВИТАМИННЫЕ И МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ

В США ежегодно продается в широком ассортименте большое количество витаминных и минеральных препаратов. Большинство из них официально обозначаются Федеральным управлением по вопросам качества продовольствия и медикаментов (FDA) в качестве диетических добавок, но если на этикетке указано терапевтическое назначение, то они официально обозначаются как препараты, отпускаемые без рецепта (отс). Для оценки безопасности и эффективности всех ОТС FDA создало экспертную комиссию, которая в 1976 г. опубликовала результаты исследования витаминов и минеральных продуктов, отпускаемых без рецепта [86]. Этот полный обзор витаминов и минеральных веществ представляет собой изложение вопросов токсичности, рассматриваемых выше. Здесь же приведены некоторые выводы и заключения экспертной комиссии:

витамин С, витамин В₁₂, фолиевая кислота, ниацин, витамин В₆, рибофлавин, тиамин, витамин А и витамин D могут продаваться как ОТС, состоящие из одного ингредиента со специальными указаниями на этикетке;

биотин, холин, витамин Е и пантотеновая кислота не должны продаваться в виде отдельных ингредиентов, так как их дефицита практически не существует;

витамин К, особенно опасный для лиц, принимающих антикоагулянтные препараты, должен продаваться только по рецепту;

кальций, железо и цинк могут продаваться в виде препаратов, состоящих из одного ингредиента со специальными указаниями на этикетке;

медь, фтор, йод, магний, марганец, фосфор и калий не должны продаваться без рецепта, так как их недостаточность встречается редко.

Комбинации, содержащие только жирорастворимые витамины, должны быть запрещены.

Экспертная комиссия в каждом случае рекомендовала дозировки для предупреждения и лечения болезней, возникающих при дефиците этих веществ. С целью предупреждения об опасности повышенного приема витаминов и минеральных веществ комиссия рекомендует сделать на этикетках указание, что эти препараты предназначены для лечения дефицита этих веществ, «когда необходимость такой терапии определена врачом». Комиссия рекомендует также, чтобы во многих случаях на этикетках указывались противопоказания и предупреждения относительно избыточного приема. В некоторых случаях даны рекомендации, запрещающие терапевтическое применение указанных препаратов, за исключением состояний, обусловленных дефицитом этих веществ.

БЕЛКИ И АМИНОКИСЛОТЫ

Белки имеются во всех живых клетках и состоят из сложных комбинаций аминокислот. Более 20 различных аминокислот входят в состав белка. Почти бесконечные возможности комбинирования и расположения аминокислот объясняют широкое разнообразие и различные характеристики растительных и животных белков [87].

Потребность

В начале этой главы отмечалось, что белки доставляют незаменимые аминокислоты, которые необходимы организму для роста и восстановления ткани. Белок является также основным компонентом ферментов, которые требуются в реакциях обмена, и служит в качестве источника энергии в дополнение к жирам и углеводам. Восемь аминокислот являются незаменимыми для организма человека: изолейцин, треонин, лейцин, триптофан, лизин, метионин, валин, фенилаланин. Кроме того, гистидин представляет собой незаменимую аминокислоту для детей и может также быть незаменим для взрослых [2, 88]. Аргинин не является незаменимым для взрослых, но у детей он не синтезируется в необходимых количествах достаточно быстро, в связи с чем маленьким детям требуется диетический источник [89]. Две другие аминокислоты, цистин и тирозин, можно назвать полунезаменимыми. Цистин синтезируется только из метионина, а тирозин — только из фенилаланина. Потребность в метионине и фенилаланине уменьшается, если в рационе имеются цистин и тирозин. Любая из остальных аминокислот может образовываться в организме в достаточных количествах.

Белки могут содержать разное количество незаменимых аминокислот разных видов и потому их ценность обычно определяют по соответствию аминокислотного состава белка потребностям организма человека. Самым распространенным способом измерения ценности является определение коэффициента эффективности белка (PER), при котором стандартом для сравнения служит казеин. Белки из животных источников (мяса, рыбы, птицы, яиц и молока) содержат все незаменимые аминокислоты в количествах, близких к потребностям человека, и потому животные источники белка имеют более высокий PER, чем растительные. Однако правильная комбинация белков из растительных источников может обеспечить требуемый уровень незаменимых аминокислот.

Незаменимые аминокислоты не запасаются в организме человека, но нормальное поступление животных и растительных белков с пищей легко обеспечивает требуемые уровни. Нормальное поступление белка с пищей из различных источников не сопровождается симптомами белковой недостаточности. Проблемы недостаточности возникают в случаях, когда диета содержит ограниченное количество отдельных аминокислот. Например, кукуруза, которая является основным продуктом питания во многих странах мира, бедна лизином и триптофаном [90], Пеллагра, которая в течение многих лет является эндемическим заболеванием в регионах, где кукуруза — основной продукт питания, связана с недостаточностью никотиновой кислоты и ее предшественника триптофана.

Токсичность

Проблемы безопасности питания вообще не ассоциируются с избыточным приемом естественных источников белка, кроме случаев повышенной чувствительности или аллергических реакций. Таким же образом избыточный прием отдельных аминокислот редко связан с последующими отрицательными последствиями. Конечно, всегда существуют особые случаи и исключения, и их необходимо рассмотреть с тем, чтобы обеспечить безопасность употребления в пищу этих питательных веществ в перспективе.

Белки. Большое разнообразие растительных и животных источников белка в пищевых продуктах в США легко может привести к потреблению белков в количествах, значительно превышающих суточную потребность. Выраженные симптомы интоксикации редко возникают при таком потреблении, однако необходимо рассмотреть ряд мер предосторожности. Например, исследования на животных выявили гипертрофию печени и почек при избыточном приеме белка и цистина, а при исследованиях человеческого организма обнаружено повышенное выделение кальция при высоком потреблении белков [91].

Последнее указывает на определенное нарушение нормальной физиологической функции и необходимость предотвращения избыточного приема белков.

Производство животных и растительных белковых продуктов в США продолжает удовлетворять внутренние потребности страны и экспорт. Однако рост цен, нехватка пищевых продуктов во многих регионах земного шара и изучение потребностей будущего заставляет уделять этому вопросу большое внимание. Кроме того, значительная роль отводится растительным белковым продуктам как наполнителям, а также как частичным или полным заменителям традиционных белковых продуктов животного происхождения. Многочисленные исследования посвящены улучшению качества белка и созданию новых источников белков для удовлетворения их нехватки в других странах. Одновременно с этим возросло внимание, уделяемое безопасности питания. Так, в статье Мартинеса [92] рассматривается два класса антипитательных факторов, связанных с белками пищи: токсическое действие естественно содержащихся (например, госсипол в белке семян хлопка) и попавших из окружающей среды (например, кадмий и селен) загрязнений, а также действие компонентов, концентрируемых при обработке (например, фтор и нуклеиновые кислоты); факторы, влияющие на биологическое действие питательных веществ, например, влияние фитатов на микроэлементы.

Яффе [93], рассматривая токсичные белки и пептиды, отмечает, что почти все пищевые продукты содержат белки, а определенные белки, включая бактериальные и растительные токсины, например рицин, высокотоксичны. Однако в организмах человека и большинства животных развились механизмы детоксикации, направленные против инородных белков. Основным защитным механизмом является пищеварение в пищеварительном тракте. В тех случаях, когда в кровоток проникают цельные белки, стимулируются иммунные защитные механизмы. Механизмы действия токсичных белков точно не установлены, но некоторые реакции известны. Среди токсичных белков находятся гемагглютинины, содержащиеся главным образом в растениях, которые вызывают агглютинацию красных кровяных клеток. Другие белки содержат такие токсичные элементы, как селен, или являются биологически активными ферментами, вызывающими расщепление основных компонентов диеты. Токсичные пептиды — это категория, о которой известно еще меньше. Они находятся в грибах некоторых видов и в определенных видах плесеней.

Яффе [93] утверждает, что у многих лиц аллергические реакции появляются после приема определенной пищи. На самом деле, большинство пищевых продуктов часто вызывают различные отрицательные реакции, иногда в легкой форме. Природа этих реакций остается невыясненной, но обычные ал-

аллергены включают крупы, молоко, яйца, рыбу, ракообразных, помидоры, клубнику, орехи и шоколад. Для большинства пищевых аллергий специфические агенты неизвестны, но часто ими являются белки, которые денатурируются при нагревании (120°C в течение 30 мин). Оптимальный способ предотвращения аллергии — это исключение источника из диеты.

Важное значение некоторых белков и белковых компонентов для безопасности питания рассматривается в следующих главах.

Некоторое успокоение относительно безопасности белков дано в подробном исследовании белковых гидролизатов, проведенном SCOGS для FDA [94]. SCOGS тщательно исследовал безопасность белков, подвергнутых гидролизу в кислой среде, автолизированных дрожжевых экстрактов и соевых соусов, используемых для придания вкуса пищевым продуктам. В выводах было сказано, что нет доказательств опасности при существующем уровне потребления продуктов, но указано на необходимость дополнительных исследований.

Определенная опасность связана, однако, с неправильным потреблением белковых продуктов. В конце 1977 г. появились сообщения о различных побочных явлениях и даже о летальных исходах, вызванных приемом некоторых белковых препаратов, применявшихся для снижения массы тела [95]. К концу 1978 г. было зарегистрировано 60 смертельных случаев из-за приема белковых препаратов в качестве единственного источника калорий для быстрого снижения массы. Потребление частично гидролизированных белков с низкой биологической ценностью, так называемых предусвояемых жидких белковых продуктов, было связано с большинством летальных исходов. В 17 из 60 случаев летальный исход был вызван поражением сердца (острый миокардит, неустраняемые сердечные аритмии и другие нарушения сердечной деятельности) и не было доказательств любой другой серьезной болезни, кроме ожирения. Кроме того, было зарегистрировано более 225 случаев отрицательных реакций, связанных с этими белковыми препаратами — от тошноты, рвоты и поноса до сердечной аритмии, инфаркта миокарда, кровотечения и анафилаксии [95].

Подробности, связанные с 17 случаями летального исхода, указывают, что ни физическая форма, ни биологические свойства белка не являются основным фактором. Относительный вклад строго ограниченного приема калорий (200—400 кал/сут) и использования белков в качестве единственного источника калорий неясен. Важно отметить, однако, что никакие другие пищевые продукты, предлагаемые для снижения массы, не ассоциировались с подобными последствиями, и FDA постановило делать предупреждение на этикетках относительно приема различных белковых продуктов в диетах для снижения массы тела [95].

Аминокислоты. Как и в случае с белками, проблемы безопасности питания редко ассоциируются с избыточным приемом отдельных аминокислот из естественных пищевых источников. Величина приема любой аминокислоты из таких источников ограничена и сбалансирована с другими аминокислотами.

Часто диета взрослых людей в США может содержать отдельные аминокислоты в количествах, примерно в 10 раз превышающих потребность в них. Прием такого количества аминокислот выдерживается без очевидных отрицательных последствий, однако избыточный прием незаменимых аминокислот переносится хуже, чем заменимых. Это связано с их физическими и химическими свойствами, а также с функциями, которые они выполняют [96].

Избыточный прием человеком отдельных аминокислот изучен относительно мало. Существующая информация получена в основном при изучении возможных терапевтических эффектов. Эти исследования мало указывают на отрицательное действие аминокислот в количествах, превышающих необходимые в 10 раз и более. Наблюдаемые болезненные симптомы включают желудочный дискомфорт, тошноту, головную боль, гиперемию лица и дезориентацию. Несбалансированность аминокислот и последующее снижение приема пищи и роста наблюдалось у животных, получавших специальный рацион, однако действие этого явления на организм человека неясно [96]. Вызывает беспокойство дополнительный прием аминокислот в случаях, когда диета бедна белками или незаменимыми аминокислотами. Необходимо помнить, что систематически принимаемые дозы любого терапевтического средства должны быть такими, чтобы потребности в питательных веществах удовлетворялись во всех отношениях.

Интересно отметить, что некоторые лица страдают от генетических дефектов, при которых отсутствует инициальный фермент для обмена данной аминокислоты. Отсутствие этого фермента приводит к накоплению указанной аминокислоты даже в случае нормального уровня приема [97]. Например, значительное количество новорожденных детей неспособно метаболизировать незаменимую аминокислоту фенилаланин. Эта болезнь называется фенилкетонурией. Если только прием фенилаланина не ограничен, у ребенка, страдающего фенилкетонурией, накапливается в крови достаточное количество фенилаланина, чтобы вызвать повреждения мозга. Фенилкетонурия может сохраняться до пяти-, шестилетнего возраста и даже дольше.

Повышенный прием фенилаланина, который может быть результатом применения нового подслащивающего вещества — аспартама (комбинация двух аминокислот — фенилаланина и аспарагиновой кислоты), находится под вопросом с точки зре-

ния безопасности питания, в особенности в комбинации с повышенным приемом глутаминовой кислоты и ее солей. Эти вопросы возникли на основе противоречивых исследований, указывающих на повреждение гипоталамуса у новорожденных крыс. Однако в связи с отсутствием таких повреждений у новорожденных обезьян контролирующие органы США, Канады и Европы пришли к заключению, что аспартам безопасен (см. главу 6).

Глутаминовая кислота и ее соли (монозамещенные глутаматы аммония, калия, натрия и гидрохлорид глутаминовой кислоты) были специально исследованы SCOGS для FDA в 1978 г. [98]. Полученные выводы являются частью проводимой FDA программы пересмотра GRAS (см. главу 6). Рассмотрев пищевое применение этих глутаматов, SCOGS пришел к выводу, что имеющаяся информация не указывает на опасность для взрослых при современном уровне использования в продуктах, но без дополнительных исследований невозможно определить вероятность диетической опасности при значительно повышенном приеме. SCOGS считает также доказательства отрицательного действия глутаматов на детей несколько сомнительными, но постановил не добавлять глутаминовую кислоту и ее соли в детское питание промышленного производства. Глутаматы исследуются дополнительно SCOGS и FDA.

УГЛЕВОДЫ

Углеводы, безусловно, находятся в списке самых вредных компонентов диеты, но они являются незаменимыми питательными веществами для человека (т. е. различным тканям организма требуются углеводы во всех физиологических состояниях) [99]. Если углеводы не поступают с пищей в достаточно большом количестве, требуемый углевод должен вырабатываться организмом из других источников. Как и в других аспектах безопасности питания, беспокойство общественности относительно углеводов не находится в полном соответствии с нашими познаниями в вопросах питания.

Углеводы образуют большой и разнообразный класс органических соединений, состоящих из углерода, водорода и кислорода в отношении $n-2n-n$. Обычно выделяются три следующих типа углеводов: моносахариды (например, галактоза, фруктоза, глюкоза), дисахариды (сахароза, лактоза, мальтоза), полисахариды (усваивающиеся крахмал и декстрины, неусваивающаяся целлюлоза).

Потребность

Усваиваемые углеводы — это основной источник энергии для организма. Они участвуют в важных процессах обмена, а также выполняют защитную роль в важнейших органах. Углеводы усваиваются в кишечном тракте, где поглощаются в виде простых сахаров, преобразуются в печени в гликоген, используются в энергетических процессах и процессах обмена или сохраняются. Запасы углеводов в организме существуют в основном в виде гликогена в мышцах, остальная часть находится в виде глюкозы в крови и гликогена в печени.

Углеводы особенно важны в качестве источника энергии для мышечной деятельности, теплота, вырабатываемая при энергетическом обмене, способствует поддержанию температуры тела. Жир и белок также могут покрывать энергетические потребности для мышечной деятельности, но они менее эффективны для этой цели, чем углеводы, так как требуется энергия для преобразования жира и белка в формы, которые используются организмом при такой деятельности. При тяжелой и длительной мышечной работе запасы углеводов могут уменьшиться, в результате чего в организме распадаются жиры и белки. При отсутствии дополнительного приема углеводов в крови накапливаются кетоны (побочные продукты жирового обмена). Углеводы еще более важны для сердечной мышцы, которая должна функционировать непрерывно. Мышца сердца может воспользоваться собственными запасами гликогена и потому в нормальных условиях нет проблемы гипогликемии после приема пищи. Однако при нарушении сердечной деятельности или заболеваниях сердца гипогликемия может вызвать стенокардию; поэтому высокоуглеводная терапия применяется для лечения как страдающих, так и не страдающих диабетом больных.

Печени, выполняющей в организме важнейшую функцию детоксикации вредных веществ, требуется достаточное содержание гликогена, которое возмещается и поддерживается на требуемом уровне потреблением углеводов. Таким образом, достаточное потребление углеводов необходимо организму человека для поддержания здоровья. Глюкуроновая кислота, образующаяся из углеводов, может реагировать в печени с различными химическими веществами, делая их безвредными. Эта реакция, например, способствует регуляции метаболизма стероидных гормонов и элиминации токсичных соединений, тем самым предотвращая вред, обусловленный их повышенным содержанием. Реакции ацетилирования, зависящие от присутствия углеводов, также очень важны для процессов детоксикации в организме [99].

Другой важнейшей функцией углеводов является регулирование обмена белков и жира. Использование белка для поддер-

Т а б л и ц а 13

Категория населения	Возраст, лет	Рост, см	Масса, кг	Энергетическая потребность, кал
Дети	0—0,5	61	5,9	1 кг×(19,5—29,9)
	0,5—1	71	9,0	1 кг×(16,3—27,7)
	1—3	89	13,0	1300 (900—1800)
	4—6	112	20,0	1700 (1300—2300)
	7—10	132	28,0	2400 (1650—3300)
Мужчины	11—14	157	45,0	2700 (2000—3700)
	15—18	175	65,5	2800 (2100—3900)
	19—22	178	70,0	2900 (2500—3300)
	23—50	178	70,0	2700 (2300—3100)
	51—75	178	70,0	2400 (2000—2800)
	76 и старше	178	70,0	2050 (1650—2450)
Женщины	11—14	157	45,5	2200 (1500—3000)
	15—18	162	54,0	2100 (1200—3000)
	19—22	162	54,0	2100 (1700—2500)
	23—50	162	54,0	2000 (1600—2400)
	51—75	162	54,0	1800 (1400—2200)
	76 и старше	162	54,0	1600 (1200—2000)

П р и м е ч а н и е: Для беременных женщин и кормящих матерей энергетическая потребность увеличивается соответственно на 300 и 500 кал

И с т о ч н и к: Food and Nutrition Board, Recommended Dietary Allowances, Ninth ed., National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1980.

жания и восстановления ткани зависит от присутствия достаточного количества углеводов. Если содержание углеводов недостаточно, аминокислоты распадаются с образованием энергии вместо того, чтобы выполнять свою основную функцию построения ткани. Таким же образом, наличие достаточного количества углеводов в печени необходимо для регулирования интенсивности распада жиров.

Непрерывное поступление глюкозы является решающим условием для нормального функционирования центральной нервной системы, а углеводы являются основным источником этого топлива. В отличие от других тканей организма нервная ткань не содержит достаточного резерва гликогена и потому требуется источник глюкозы, который образуется углеводами. Важность углеводов в этом отношении иллюстрируется чувствительностью центральной нервной системы к гипогликемическому состоянию и необратимостью повреждений, возникающих если гипогликемия продолжается длительное время.

Наибольшее количество споров вокруг углеводов, вероятно, ведется по вопросу о том, каким должно быть их потребление. Для углеводов не установлена количественная суточная потребность. Нормальная диета, полностью обеспечивающая потребности отдельных лиц в энергии, содержит достаточное количество углеводов. В табл. 13 даны величины потребления энергии (общее количество калорий из белков, жиров и углеводов),

рекомендуемые Советом по пищевым продуктам и питанию [2]. Эти величины потребления калорий определяются на основании среднего роста и массы детей и желательной массы взрослых людей (от 18 до 34 лет) в зависимости от среднего роста. Прием калорий взрослыми колеблется в пределах ± 400 калорий, а детьми — от 10 до 90 %, что указывает на широкий диапазон энергетических потребностей в зависимости от физической активности и других факторов, присущих различным субпопуляциям.

Токсичность

Отрицательные последствия при употреблении углеводов встречаются относительно редко. Во всем мире имеются группы населения, диета которых состоит почти исключительно из углеводов. Эти группы населения, очевидно, не страдают от отрицательного их действия при наличии достаточного количества пищи. Временные отрицательные эффекты, такие, как понос или спазмы кишечника, могут быть связаны с заметным изменением вида или количества потребляемых углеводов, например, неожиданным приемом пищевых продуктов с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, у отдельных лиц с нарушением углеводного обмена при приеме концентрированных источников сахара могут появляться нарушения кривых толерантности к глюкозе и связанные с этим симптомы.

Натуральные продукты с относительно высоким содержанием углеводов могут содержать естественные токсины, например токсичные алкалоиды в картофеле и микотоксины в крупах (см. главу 5). Другим интересным примером является мед, который широко рекламируется сторонниками естественных продуктов. Неудивительно, что мед может содержать токсичные для человека вещества, если принять во внимание разнообразие растений, посещаемых медоносными пчелами. Древнейшим упоминанием о токсичном меде является сделанное Ксенофонтom описание массового отравления экспедиции Цируса в Малую Азию в 401 г. до нашей эры, которое было вызвано токсичным веществом под названием андромедотоксин [100]. Промышленные производители меда прилагают большие усилия для предотвращения такого загрязнения.

Значительной токсичности углеводов нет, исключение составляет индивидуальная непереносимость. Наиболее распространенной является непереносимость лактозы, впервые описанная как врожденный дефект Холцел и другими в 1959 г. [101]. Непереносимость лактозы распространена в особенности на Дальнем Востоке, Среднем Востоке и в Африке, причем в основном среди взрослых. У этих лиц нарушено усвоение лактозы, и при употреблении продуктов, содержащих лактозу, у них может возникнуть понос и желудочные расстройства. Не-

переносимость лактозы возникает в результате дефицита фермента лактазы, расщепляющего лактозу на моносахариды, которые могут быть абсорбированы. У лиц, не переносящих этот углевод, лактоза остается в кишечнике, что приводит к осмотическому катарсису. Последующая ферментация в толстой кишке в молочную и другие соответствующие кислоты способствует возникновению поноса. Непереносимость сахарозы и других дисахаридов также связана с недостатком определенного фермента или группы ферментов. Непереносимость дисахаридов наблюдается у новорожденных детей, а также у многих взрослых.

В настоящее время больше всего внимания уделяется сахарозе. По вопросу о сахарах и многоатомных спиртах имеется обширная научная литература (см. главу 6). Кроме того, о сахарозе большой обзор литературы до 1976 г. был сделан Комитетом по выбору общепризнанных безопасных веществ (SCOGS) Федерации американских обществ экспериментальной биологии (FASEB) [102].

Обзор SCOGS по сахарозе рассматривает поглощение и обмен, острые и хронические исследования, специальные исследования, включая канцерогенез, тератогенез и атеросклероз, диабет и кариес зубов. Из этого обзора был сделан следующий вывод: «Кроме вопроса о кариесе зубов, в имеющейся информации о сахарозе нет четкого доказательства опасности для населения при существующем в настоящее время уровне и способе приема. Однако без дополнительных данных невозможно определить, представляет ли увеличение потребления сахара, которое произошло бы при значительном увеличении содержания сахарозы, кукурузного сахара, кукурузного сиропа и инвертного сахара в пищевых продуктах, диетическую опасность».

Необходимо отметить, что SCOGS сделана отдельная оценка кукурузного сахара (декстрозы), кукурузного сиропа и инвертного сахара как пищевых ингредиентов [103]. Кроме того, FASEB специально не учитывала высказываемое предположение о связи между сахарозой и распространенностью опухолей у лабораторных животных [104].

SCOGS указывал после тщательных исследований, что сахароза, как и любой другой натуральный или добавляемый ингредиент пищевых продуктов, не лишена оснований для беспокойства в отношении безопасности питания, но распространенное утверждение о связи сахарозы с этиологией серьезных хронических заболеваний не подтверждено существующей в настоящее время научной информацией.

Обзор SCOGS по сахарозе оставляет в некоторой степени открытым вопрос о кариесе зубов. Распространено мнение о том, что сахароза является единственной причиной кариеса, и уменьшение приема сахарозы могло бы в значительной степени решить эту проблему. Конечно, ни одна проблема безопасности

питания не настолько проста — все они намного сложнее. В действительности, этиология кариеса зубов еще недостаточно исследована, но совершенно ясно, что она имеет многофакторный характер по своей природе. Кариес зубов — это хроническое инфекционное заболевание зубов, включающее деминерализацию поверхности зуба в течение определенного времени органическими кислотами, вырабатываемыми при бактериальной ферментации отложений углеводов [105]. Развитие кариеса требует взаимодействия четырех основных факторов: предрасположенности организма к развитию кариеса, агента (присутствие жизнеспособных кариогенных микроорганизмов), окружающей среды (диета, способствующая развитию кариеса, недостаточное воздействие фторидов и неудовлетворительная гигиена рта), времени (достаточная длительность воздействия условий окружающей среды).

Присутствие сахара или любого другого ферментируемого углевода является, таким образом, только одним из факторов и, следовательно, не может быть единственной причиной кариеса зубов. В противоположность распространенному мнению значительное уменьшение потребления ферментируемых углеводов (даже если это возможно) не рассматривается большинством специалистов в качестве единственного способа защиты зубов от кариеса. Например, в докладе главного медицинского инспектора армии и ВМФ США утверждается следующее: «Добавление фтористых соединений является наиболее эффективным и экономичным предохранительным средством. Делая зубы менее подверженными разрушению путем повышения устойчивости к действию продуцируемых бактериями кислот (возможно и антибактериальное действие), оптимальный уровень фторирования питьевой воды может предотвратить 65 % наблюдаемых случаев порчи зубов. Это может касаться от 10 до 40 % населения в год в зависимости от населенности района».

При отсутствии фторированного водоснабжения главный медицинский инспектор рекомендует фторирование питьевой воды в школах, фтористые полоскания рта (при клинических исследованиях порча зубов уменьшилась на 35 %), добавку фтористых соединений в диету и зубную пасту, а также использование стоматологами зубных аппликаций этих соединений.

АЛКОГОЛЬ

Алкоголь не является углеводом, однако целесообразно кратко рассмотреть здесь это важное соединение. В небольших количествах этиловый спирт представляет собой нормальный компонент многих пищевых продуктов, но вопросы его питательной ценности и безопасности относятся к его потреблению с пивом, вином и дистиллированным спиртом. Алкоголь — это

концентрированный, легко всасывающийся источник энергии, обеспечивающий 7 кал/г.

Избыточный прием алкоголя связан с тремя отрицательными последствиями: замещением других диетических компонентов (многие лица потребляют от 10 до 20 % калорий в виде алкоголя, в основном за счет жира и углеводов); непосредственным токсическим воздействием на различные органы и ткани; возможным снижением питания организма, характерным для алкоголизма.

Слишком большое количество людей принимают алкоголь в дополнение к нормальному или избыточному приему калорий. У других людей алкоголь частично заменяет пищевые продукты и довольно часто алкоголики употребляют спиртные напитки, совершенно не принимая пищу. В этих случаях обычно имеется недостаток питания, при котором наиболее характерен дефицит фолиевой кислоты, за которым следует дефицит тиамина, ниацина и витамина В₆ [107]. Характерный тремор у алкоголиков возникает как следствие недостаточного поступления витаминов группы В. Эти проблемы связаны со структурными и функциональными изменениями, вызываемыми в кишечном тракте избыточным потреблением алкоголя [108]. Кроме низкого приема питательных веществ и плохого их усвоения у алкоголика обычно имеются тошнота, анорексия и гастрит, что еще более ограничивает адекватное поступление пищи. Пониженная панкреатическая секреция у алкоголика способствует развитию гастрита, ухудшая переваривание пищи и усвоение питательных веществ. Алкоголики страдают также мегалобластической анемией, которая вызывается недостаточностью фолиевой кислоты и (или) нарушением обмена фолиевой кислоты на уровне образования красных клеток крови. У алкоголиков наблюдается также малое количество тромбоцитов [109—111].

Основными органами, на которые больше всего оказывает отрицательное действие избыточный прием алкоголя, являются печень, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа и кровь. Отрицательное действие на печень избыточного приема алкоголя двояко: непосредственное токсическое действие на функцию печени, ухудшение поступления пищи и усвоения питательных веществ. Непосредственные взаимоотношения между жировым перерождением, гепатитом и циррозом печени у алкоголиков еще не исследованы полностью, однако очевидно, что если эти состояния прогрессируют до такой степени, при которой печень не способна выполнять свои основные функции, наступает летальный исход [112].

Существуют некоторые признаки того, что повышенный прием калорий при потреблении алкоголя в США сопровождается уменьшением среднего приема калорий с другими пищевыми продуктами. Например ван Италли [113] отмечает, что

в США в среднем около 10 % калорий поступает с алкоголем. Эта тенденция должна быть принята во внимание при формулировании политики безопасности питания и программ охраны здоровья и борьбы с болезнями.

ЖИРЫ И ДРУГИЕ ЛИПИДЫ

Липиды составляют большой класс биологически важных компонентов, общим свойством которых является их растворимость в органических растворителях. Они обычно содержат жирную кислоту или ее производное. Диета может содержать жиры животного или растительного происхождения. Они состоят в основном из триглицеридов, т. е. молекул жира, обычно имеющихся в тканях организма человека. Триглицериды состоят из молекулы глицерина и трех жирных кислот, которые могут быть насыщенными, ненасыщенными или полиненасыщенными. Ненасыщенные жиры (например, жиры во многих растительных маслах) обычно при комнатной температуре находятся в жидком состоянии и химически отличаются от насыщенных жиров наличием двойных связей, что делает их более подверженными окислению в пищевых продуктах и в организме. Класс липидов включает также стерины и стероиды, в частности холестерин, который находится в животных жирах, но отсутствует в растительных, а также фосфолипиды. Жирорастворимые витамины A, D, E и K также классифицируются как липиды, но рассматриваются в этой главе отдельно.

Потребность

Организм использует жиры и углеводы для удовлетворения энергетических потребностей. Жир — это наиболее концентрированный источник энергии, обеспечивающий примерно 9 кал/г (углеводы обеспечивают 4 кал/г), и является единственным источником энергии, который может накапливаться в большом количестве. Когда возникает потребность в энергии, организм использует накопленный жир. Диета в США обычно обеспечивает около 40 % требуемых калорий в виде жиров. Жиры и другие липиды являются не только непосредственными источниками энергии, но выполняют также в питании разнообразные важные и сложные функции [115].

Одна из основных ролей жира заключается в придании вкуса пищевым продуктам. Многим лицам для приема пищи необходимо хотя бы минимальное содержание жира. Значительная часть вкуса и аромата пищи является результатом наличия жирорастворимых соединений. Кроме того, жиры замедляют процесс пищеварения, замедляя тем самым возвращение чувства голода. Сбалансированный прием продуктов, содержащих жир, уменьшает потребность в белках, обеспечивает

поступление незаменимых жирных кислот и способствует усвоению жирорастворимых витаминов [116]. Для реализации двух последних действий диета должна содержать от 15 до 25 г соответствующих пищевых жиров [2].

Среди незаменимых полиненасыщенных жирных кислот наиболее важна для человека линолевая кислота. Другими важными жирными кислотами являются линоленовая и арахидоновая кислоты, которые представляют собой незаменимые кислоты, но могут быть синтезированы организмом. При дефиците незаменимых жирных кислот у новорожденных возникают экзематозный дерматит и пониженная прибавка массы тела. Недостаточность незаменимых жирных кислот вызывает изменения в клеточных мембранах, а также нарушает транспорт и метаболизм холестерина и выработку простагландинов.

Очевидно, благодаря запасам в жировой ткани, взрослые обычно не испытывают недостатка незаменимых жирных кислот, но такая недостаточность возникает при парентеральном питании насыщенным жиром [115]. Недостаточность лечится повторными кормлениями, которые мобилизуют жировые запасы и высвобождают незаменимые жирные кислоты из жировой ткани. Потребности в незаменимых жирных кислотах точно неизвестны, но судя по дефициту линолевой кислоты, они могут составлять около 1—2 % общего количества калорий. Совет по пищевым продуктам и питанию считает, что поступления 3 % общего количества калорий в виде линолевой кислоты достаточно, если жиры обеспечивают менее 25 % общего количества калорий [2]. Существуют значительные противоречия по вопросу процента общего количества калорий, который должен обеспечиваться жирами, и по вопросу потребностей или ограничений в отношении насыщенных и ненасыщенных жиров и холестерина [116—118]. Совет по пищевым продуктам и питанию рекомендует, чтобы в диетах, содержащих менее 2000 кал, жир не должен обеспечивать более 35 % энергии для лиц, страдающих или имеющих высокий риск развития определенных заболеваний. Такие лица должны получать от 8 до 10 % общего количества калорий в виде незаменимых полиненасыщенных жирных кислот [2].

Токсичность

Как и в случае со всеми питательными веществами, в некоторых натуральных продуктах потенциальная токсичность связана с содержанием липидов. Классическим примером этого является эруковая кислота, которая обнаружена в ряде растений и исследована в рапсовом и горчичном масле [119]. Необходимо снова упомянуть, что избыточный прием пищи, содержащей липиды, редко ассоциируется с острой интоксикацией.

Основной вопрос токсичности в случае с липидами заключается в чрезвычайно сложном и потому спорном вопросе о болезнях сердца. Несмотря на то что смертность от заболеваний сердца в 60-е годы уменьшилась (снижение на 22 % в период с 1968 по 1977 г.), болезни сердца все еще являются основной причиной смерти среди мужчин старше 40 лет, а также основной причиной смерти среди всего населения, составляя 37 % общего количества летальных исходов. В результате болезней сердца в 1977 г. умерло 700 000 человек. Инсульт и атеросклероз добавили соответственно 183 000 и 29 000 летальных исходов в 1977 г. Болезни сердца являются не только основной причиной летальных исходов, но также главной причиной постоянной нетрудоспособности, пониженной активности, приводят к длительной госпитализации [106]. Поиск простого средства для борьбы с болезнями сердца привел к различным предложениям, начиная от приема витамина Е и лецитиновых добавок (эти предложения высказывались поставщиками таких добавок) и кончая более распространенным предложением уменьшения приема с пищей холестерина и насыщенных жиров. К сожалению, исследования в области этиологии болезней сердца привели во многих случаях к противоречивым результатам, вызвавшим больше споров, чем конкретных выводов. Это относится в особенности к роли жиров и холестерина в возникновении болезней сердца.

Противоречия, касающиеся роли пищевого холестерина и жиров [118, 120] в развитии болезней сердца понятны, если учитывать всю сложность данного вопроса. Как отмечено Советом по пищевым продуктам и питанию, «необходимо подчеркнуть, что большинство хронических и дегенеративных болезней имеют ряд факторов, способствующих их развитию, только одним из которых может быть диета» [2]. Факторы риска, которые могут быть причинно связаны с болезнями сердца, включают генетическую предрасположенность, ожирение, пол, сниженную активность, курение, гипертензию, диабет, стресс, диету и т. д. [106, 114, 118, 121, 122].

Очевидно, что лица с высоким содержанием холестерина в крови, более предрасположены к развитию сердечного приступа. Однако высокое содержание холестерина в крови не обязательно приводит к сердечному приступу, а низкий уровень холестерина в крови не обязательно предотвращает такой приступ. Кроме того, у разных людей имеется совершенно различная взаимосвязь между приемом насыщенных жиров и холестерина с пищей и содержанием холестерина в крови. Некоторые лица могут поглощать пищу с высоким содержанием жира и холестерина и все же сохранять нормальный уровень холестерина в крови, а у других наблюдается высокий уровень холестерина в крови даже при незначительном его приеме. В связи с этим проблема содержания холестерина в крови очень трудна

для разрешения. Кроме того, существуют многие другие вопросы, например значение липопротеидов с высокой и низкой плотностью, транс-изомеров жирных кислот и продуктов окисления холестерина.

Связь между содержанием жира, холестерина и болезнями сердца привела к разнообразным рекомендациям федеральных и частных организаций по изменению диеты. Рекомендации были сделаны Комитетом сената [120], главным медицинским инспектором армии и ВМФ [106], Подкомитетом сената по питанию [123], Американским советом по науке и здравоохранению [122], Советом по пищевым продуктам и питанию [2], Министерством сельского хозяйства и Министерством здравоохранения, образования и социального обеспечения [114]. В связи с отсутствием достоверных знаний в этой области значительные изменения диеты большей части населения не кажутся обоснованными. Однако вполне обосновано уменьшение приема с пищей жира и холестерина, как и других компонентов диеты. Для лиц с высоким уровнем риска, обусловленным возрастом, полом, наследственностью, курением, избыточной массой, высоким артериальным давлением, диабетом и другими факторами, наиболее благоразумными являются диетические рекомендации врача.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Совет по пищевым продуктам и питанию установил рекомендуемые допуски диеты (RDA) для микроэлементов железа, цинка и йода, установил величины «расчетного безопасного и адекватного ежедневного диетического приема» меди, марганца, фтора, хрома, селена и молибдена, а также электролитов натрия, калия и хлора [2]. Другими микроэлементами, представляющими интерес, являются олово, ванадий, кремний и никель, которые, возможно, также являются незаменимыми питательными веществами для организма человека, но это не установлено определенно. Считалось, что эти микроэлементы редко представляют значительную опасность, в особенности по сравнению с мышьяком, свинцом, кадмием и ртутью, которые отличаются четко выраженной токсичностью (мышьяк и свинец также могут быть незаменимыми микроэлементами для некоторых млекопитающих, включая людей). Однако все микроэлементы токсичны, и степень токсичности зависит от различных факторов. Так, Совет по пищевым продуктам и питанию предостерегает против обычного превышения максимальных уровней приема меди, марганца, фтора, хрома, селена и молибдена [2].

При рассмотрении вопроса об опасности микроэлементов необходимо отметить, что абсолютный прием не является единственным фактором, вызывающим развитие острой или хронической интоксикации. Для некоторых элементов токсичные

количества могут быть очень различными в зависимости от индивидуальных условий. В действительности, существуют различные «безопасные» или «токсичные» уровни каждого микроэлемента в зависимости от условий.

При рассмотрении вопроса о незаменимости и токсичности Шварц [124] подчеркивает условия, при которых разность между требуемым уровнем и минимальной дозой, вызывающей хроническую интоксикацию, равна только нескольким порядкам. Например, легкосохраняющийся микроэлемент может с течением времени накапливаться в тканях настолько, что величина минимального приема, необходимая для возникновения токсического эффекта, уменьшается. При повышении уровня накопления в тканях минимальная доза, вызывающая хроническую интоксикацию, приближается к уровню потребности. Эти особенности крайне затрудняют определение средних для всего населения уровней, вызывающих хроническую интоксикацию определенными микроэлементами. Таким образом, доза, вызывающая острую интоксикацию, может быть значительно выше уровня потребности организма или дозы, вызывающей хроническую интоксикацию, а также может быть различной в зависимости от состояния здоровья и питания человека.

На величину дозы, вызывающей как острую, так и хроническую интоксикацию, действуют также механизмы регулирования, включающиеся при поступлении отдельного микроэлемента в организм. Двумя самыми важными регуляторами являются понижение всасывания и повышение выделения. Значение каждого из них для разных микроэлементов различно. Выделение тех элементов, которые легко всасываются, протекает быстро и интенсивно. Аналогично у тех микроэлементов, выделение которых затруднено, обычно ограничено поглощение.

Третий механизм регулирования — это фиксация или аккумуляция токсичного микроэлемента в малоактивной ткани, например в костях. Четвертым механизмом является детоксикация с последующим выделением нетоксичного комплекса. Эти регулирующие механизмы и возникающая в результате токсичность зависят от физического и химического строения микроэлемента. На токсичность влияют также длительность воздействия, возраст, пол, состояние питания, иммунный статус, физическая активность и воздействие на индивидуум других токсичных веществ (например, алкоголя и табака).

Взаимодействие питательных веществ, вероятно, является самым важным фактором, влияющим на токсичность минеральных веществ. По сравнению с ситуациями, когда пища насыщена незаменимыми микроэлементами, токсическое действие при избыточном приеме данного микроэлемента может значительно возрасти, если его поступление находится на границе нормы или недостаточно. Например, Гамильтон и др. [125] обнаружили, что токсичность цинка для перепелов при

сниженном содержании в рационе меди была выше, чем при нормальном или несколько повышенном ее содержании.

При исследовании токсичности микроэлементов на животных содержание питательных веществ в диете значительно превосходило требуемый уровень. Такая диета позволяет лучше определить безопасный уровень для людей, чем диета, содержащая только требуемый или недостаточный уровень питательных веществ. Исследования на животных подтвердили исторически сложившееся отсутствие беспокойства относительно токсичности микроэлементов, но не отражают диетический статус многих людей в настоящее время.

Довольно часто трудно определить недостаток микроэлементов (так же, как и других питательных веществ) в организме человека, так как симптомы могут быть неспецифичны, во многих случаях отсутствуют достоверные методы определения содержания микроэлементов. Однако существует общепринятое мнение, что значительная часть нашего населения страдает от видимого или скрытого недостатка питательных веществ. Токсичность микроэлементов должна рассматриваться не только в отношении классической острой и хронической интоксикации, но также с точки зрения взаимодействия питательных веществ, а оценка безопасности питания должна делаться с учетом пограничного состояния или недостаточности микроэлементов (и других питательных веществ). Во многих случаях дальнейшее изучение взаимодействия питательных веществ приобретает фундаментальное значение из-за современной тенденции к приему дополнительного количества витаминов и минеральных веществ лицами, состояние здоровья или питание которых может усилить токсичность этих веществ.

Мало известно о действительных механизмах действия, в результате которых появляется токсический эффект приема различного количества микроэлементов. Вполне вероятно, что существует не один способ нарушения обмена в организме человека. Важно подчеркнуть, что механизмы токсического действия не обязательно совпадают с механизмами незаменимости. Микельсон и др. [126] охарактеризовали токсическое действие минеральных веществ, как относящееся к ингибированию ферментной активности, замещению одних веществ другими в результате изменения активности ферментов, ускорению распада незаменимых метаболитов и замещению структурно- или электрохимически важных элементов.

В отличие от положения с токсичностью витаминов, когда поступление ограничено оральным приемом или парентеральным введением, микроэлементы могут попадать в организм в результате воздействия на кожу загрязненного воздуха или воды так же, как и с пищей. Такие воздействия часто различны в зависимости от географического региона. Содержание микроэлементов может быть высоким в почве данного региона,

что влияет на выращиваемые культуры или на местное водоснабжение. Кроме того, как указывается в главе 4, промышленные источники могут значительно усилить это воздействие.

Ниже кратко рассматривается токсичность некоторых основных микроэлементов (свинец, кадмий, мышьяк и ртуть рассматриваются в главе 4).

Йод

Рассмотрение отрицательного действия приема йода традиционно сосредоточено вокруг болезни, связанной с его недостатком, т. е. зоба, возникающего при дефиците йода. На самом деле, древние китайцы, египтяне и инки использовали морские водоросли с высоким содержанием йода для лечения зоба. Отрицательные эффекты могут наблюдаться у отдельных лиц и при избыточном приеме йода.

Умеренное увеличение приема микроэлемента (1 мг/сут) очень мало или совершенно не влияет на лиц с нормальной функцией щитовидной железы. Однако у лиц с гиперфункцией железы такой прием быстро вызывает угнетение выделения тироксина. Выявление этого эффекта привело к использованию йода для лечения гиперфункции щитовидной железы. Увеличение приема йода вызывает быстрое, но преходящее угнетение синтеза тироксина у лиц без гиперфункции щитовидной железы. Это так называемый эффект Вольфа — Чайкова. Если избыточный прием (200 мг/сут) продолжается в течение нескольких недель или месяцев, лица с нормальной функцией щитовидной железы обычно адаптируются. У лиц, имеющих нарушение функции щитовидной железы, адаптации не происходит, возникает функциональный гипотиреозидизм с некоторым увеличением самой железы [127]. Заранее определить результаты в каждом случае невозможно.

Существование эндемического зоба было отмечено при очень высоком приеме йода (200 мг/сут) при периодическом потреблении морских водорослей жителями некоторых прибрежных регионов в Японии. Наблюдаемое почти у 10 % жителей этих районов возникновение зоба было связано с нарушением синтеза тироксина по Вольфу — Чайкову. Это действие исчезало при прекращении употребления морских водорослей и могло возникнуть вновь при введении йодида [128].

Наблюдались и другие последствия повышенного приема йода. Гиперфункция щитовидной железы отмечалась в Тасмании при добавлении йодата в хлеб для уменьшения частоты эндемического зоба в регионах с недостаточностью йода. Такое действие наблюдалось в основном у пожилых женщин с приблизительно нормальным функционированием щитовидной железы, но ранее страдавших увеличением щитовидной железы [129].

Неясен механизм действия избыточного количества йода на возникновение тиреотоксикоза. Вольф [130] описывает четыре уровня избыточного количества йодида:

низкий уровень с временным положительным балансом йода и образованием органически связанного йода;

более высокий уровень с задержкой высвобождения йода из щитовидной железы;

несколько более высокий уровень с задержкой образования органического йода и эффектом Вольфа — Чайкова;

очень высокий уровень с насыщением транспортного механизма йода и с острыми фармакологическими эффектами.

В 1979 г. RDA йода для взрослых был установлен на уровне 150 мкг в сутки [2], а Совет по пищевым продуктам и питанию обозначил безопасный диапазон от 50 мкг минимум до 1000 мкг максимум [131]. Вольф [130] предложил считать уровень 2000 мкг/сут потенциально опасным уровнем приема. Обычный прием с пищей не приводит к опасному уровню поглощения йода и, несмотря на то, что терапевтическое использование йодистого калия или лекарств, содержащих йод, может вызвать микседему или йодистый зоб, после прекращения приема эти эффекты исчезают.

Существует много возможных источников поступления йода с пищей. Некоторые пищевые продукты содержат значительное количество йода, а продукты моря отличаются повышенным его содержанием [132]. Кроме того, йодированная соль, пищевые добавки, содержащие йод (например, йодаты кальция и калия), вещества для санитарной обработки (например, йодофоры) и пищевой красный кислотный краситель № 3 (эритрозин) также увеличивают прием йода с пищей. Другими источниками являются мясо, яйца и молочные продукты от животных, получающих корм или ветеринарные препараты, содержащие йод. Наконец, атмосферный йод также может увеличить поступление йода в организм человека.

FASEB [132] рассмотрела вопрос о приеме и токсичности йода в докладе для FDA и пришла к выводу о том, что прием йода населением в Северной Америке за последние годы увеличился и превышает требуемое для питания количество. В действительности, прием йода некоторыми лицами многократно превышает RDA. FASEB отмечает также, что документированных доказательств существования в США эндемической недостаточности йода, токсического действия йода или гиперчувствительности к йоду нет, но рекомендует продолжать наблюдение за тенденциями, связанными с приемом йода.

Железо

Прием железа с пищей может значительно колебаться при потреблении различных продуктов. Однако прием железа с натуральными продуктами, а также с хлебом и крупяными

изделиями, обогащенными железом, достаточен для удовлетворения потребностей здоровых мужчин и женщин в постклимактерическом периоде (от 10 до 18 мг/сут). Прием железа может быть избыточным или недостаточным у многих менструирующих женщин или девушек, в особенности у тех, которые находятся на диете для снижения своей массы. Совет по пищевым продуктам и питанию рекомендует дополнительный прием железа в количестве от 30 до 60 мг во время беременности и продолжение такого дополнительного приема в течение 2—3 мес после родов для восполнения запасов железа, израсходованного при беременности [2].

Как и для большинства других питательных веществ, отрицательные эффекты железа чаще всего связаны с заболеванием, вызванным его недостаточностью, в данном случае — железодефицитной анемией. При отсутствии кровотечения или других видов кровопотери железодефицитная анемия прогрессирует в течение нескольких месяцев или лет. Вначале явная анемия отсутствует, затем наступает умеренная нормоцитарная нормохромная фаза, а в конечном счете — тяжелая микроцитарная гипохромная анемия.

Отрицательные эффекты избыточного содержания железа возникают в основном при большем, чем в норме всасывании из кишечного тракта. Избыточное всасывание при нормальном приеме у здоровых людей не наблюдается. Однако неразборчивое использование железа и комбинированных добавок, в особенности в питании детей, может вызвать острую интоксикацию железом. Кнотт и Миллер [133] утверждают, что «препараты железа и витамины являются четвертым видом токсичных продуктов, наиболее часто принимаемых детьми в возрасте до пяти лет. В США ежегодно регистрируется около 2000 таких случаев». Смертность при интоксикации железом в прошлом достигала 50 %, но с улучшением методов лечения эта цифра значительно снизилась.

При заболевании гемохроматозом нарушаются нормальные механизмы, ограничивающие всасывание железа. В результате этого абсорбированное железо распределяется во всем организме, в особенности в печени и поджелудочной железе с сопутствующими увеличением и функциональной недостаточностью печени, портальным циррозом, бронзовой пигментацией кожи, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью [134]. Считается, что редкое идиопатическое заболевание — гемохроматоз вызывается врожденным нарушением обмена, при котором возникает повышенное усвоение железа. Существует неуверенность относительно соотношения между поступлением железа с пищей и его отложением, а также разногласия по вопросу о том, являются ли наблюдаемые эффекты результатом поглощения железа в чистом виде или возникают при сочетании действия железа с каким-либо другим пищевым,

токсичным, метаболическим или инфекционным нарушением [135].

Избыточное отложение железа в организме (гемосидероз) может быть также результатом повторных переливаний крови, избыточной или длительной терапии железом или избыточного потребления железа. Последнее наблюдалось среди банту [136] в связи с поступлением железа из железных котлов или железных сосудов для приготовления пива, в результате чего прием железа в 10—20 раз превышал норму. У большинства больных среди банту наблюдался портальный цирроз, а у некоторых развивался клинический диабет. Неизвестно, в какой степени недостаточное питание или сопутствующий прием других токсичных веществ являются причинами, вызывающими указанные последствия.

Гемохроматоз вызвал основные расхождения в длительных спорах вокруг повышения содержания железа в обогащенной муке и хлебе, рекомендованном FDA в 1970 г. [137]. Это предложение, основанное на запросе промышленности, получило большую поддержку из-за беспокойства некоторых специалистов системы здравоохранения относительно железодефицитной анемии. Однако были и возражения, поскольку возникла опасность воздействия на больных гемохроматозом повышенного содержания железа в диете. В докладе FASEB [138] говорится, что предложенное увеличение содержания железа окажет незначительное или не окажет никакого влияния на накопление железа здоровыми мужчинами. В то же время избыточное количество чистого железа не вызовет гемохроматоза или других наследственных нарушений накопления железа, но может ускорить течение таких болезней. Консультанты, работавшие над докладом FASEB, не были единодушны во взглядах на выдвинутое предложение по увеличению содержания железа.

Возник вопрос о биологической доступности различных источников железа [139] и в конце 1977 г. FDA, наконец, решило снять свое предложение, по крайней мере, до тех пор, пока не будут проведены дополнительные исследования необходимости, эффективности и безопасности обогащения муки и хлеба железом.

Осведомленность населения о железодефицитной анемии привела к популярности и широкому распространению добавок, содержащих железо. Избыточный прием таких добавок или избыточное парентеральное введение железа может вызвать тошноту, рвоту, понос, ацидоз, шок и даже сердечно-сосудистый коллапс и смерть [140]. Дальнейшее повышение приема железа может повлиять на всасывание и утилизацию меди, цинка и марганца, а недостаточное количество фосфата в пище повышает токсичность избытка железа [141].

Цинк

В течение почти 100 лет цинк считается незаменимым питательным веществом. Присутствие в большом количестве ферментов указывает на его важную роль в обмене белков и углеводов. Отложения цинка в организме не очень легко мобилизуются, и потому требуется регулярное поступление его с пищей, в особенности в период быстрого роста. К счастью, цинк широко распространен во многих пищевых продуктах и потому потребность в нем легко удовлетворяется нормальной американской диетой [142].

В отличие от других питательных веществ, дефицит которых отождествляется преимущественно с одним заболеванием, дефицит цинка проявляется многими симптомами. Это является закономерным, поскольку разнообразны его функции в метаболизме, синтезе белков и РНК, а также его присутствие примерно в 100 ферментах. Характерные проявления дефицита цинка у молодых животных включают угнетение роста, анорексию, поражения кожи и атрофию семенников. Подобные признаки, включая задержку роста, выраженный гипогонадизм, шершавую и сухую кожу, были впервые связаны с дефицитом цинка у человека Прасадом и его сотрудниками [143]. Питательная ценность цинка иллюстрируется также повышенной внутриутробной смертностью плодов и частотой уродств в потомстве крыс, имевших даже кратковременную недостаточность цинка в течение беременности. Эксперименты на других животных выявили широкий спектр нарушений метаболизма и клинических симптомов, связанных с дефицитом цинка [143].

В историческом плане проблемы безопасности питания, связанные с цинком, чаще рассматривались как возникающие в основном при недостаточности, а не при избытке, но отмечены случаи интоксикации цинком после длительного употребления воды из оцинкованных труб и сосудов [144, 145]. В одном случае вода, содержащая цинка более 40 частей на миллион, вызвала появление раздражительности, ноющих болей в мышцах и тошноты. Исследование токсичности цинка на крысах выявило анемию, угнетение роста и повышенную смертность при приеме от 5000 до 10 000 частей на миллион, но никаких последствий не было обнаружено при приеме 2500 частей на миллион [142]. Однако относительно мало известно о длительном повышенном приеме цинка человеком. Мы знаем, что содержание питательных веществ в диете в значительной степени влияет на токсичность цинка, причем важное значение имеет прием меди, железа и других питательных веществ, например фитата [146]. При такой незначительной добавке цинка, как 125 частей на миллион и минимально допустимом содержании меди у перепелов наблюдались отрицательные последствия — подавление роста, пониженная концентрация железа,

меди и марганца в печени. Антагонизм цинка к меди усиливается в присутствии дополнительного количества аскорбиновой кислоты в диете [147, 148]. Диетический прием человеком меди редко превышает потребность или может находиться на нижней границе нормы [125] и потому О'Делл пришел к выводу, что дополнительный прием цинка должен происходить в разумных пределах и в соответствии с рекомендациями специалиста [146].

Медь

Медь, как и цинк, присутствует во многих разнообразных ферментах. Медь участвует в таких процессах, как синтез гемоглобина, развитие костей и эластической соединительной ткани, а также в функционировании центральной нервной системы. Недостаток меди может отрицательно повлиять на процессы роста и обмена. Клинических доказательств первичного дефицита меди в организме взрослых нет. Это можно было предполагать, поскольку медь широко распространена в пищевых продуктах. Однако диетический прием микроэлементов, включая медь, может находиться на нижней границе нормы у многих людей, что является важным фактором при интоксикации цинком [125]. Хотя это и редкое явление, однако у некоторых грудных детей наблюдается состояние недостаточности, сходное с меде- и железодефицитной анемией у свиней, находящихся на молочной диете, которое можно устранить введением железа и меди.

Выраженные симптомы интоксикации медью (сульфатом меди) включают тошноту, рвоту, понос, головную боль, головокружение и слабость. В более тяжелых случаях могут отмечаться тахикардия, гипертензия и кома, вслед за которыми может развиваться желтуха, гемолитическая анемия, гемоглобинурия, уремия и смерть. Дозы сульфата меди в отмеченных случаях интоксикации находились в пределах от 1 до 100 г [149]. Николас [150] наблюдал понос и рвоту при содержании 25 частей на миллион меди в чае, а при содержании 7,6 части на миллион в питьевой воде отмечалась сыпь [151]. В 1970 г. Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам ВОЗ/ФАО определил, что смертельной дозой солей меди для человека является 200 мг/кг массы тела. Кроме того, комитет установил, что максимальный допустимый суточный прием меди находится на уровне 0,5 мг/кг.

Особая форма медного токсикоза наблюдается при болезни Вильсона — редком генетическом заболевании, связанном с избыточным накоплением меди в печени, почках, мозге и роговице. Проявления этой болезни могут возникать при нормальном приеме меди с пищей (от 2 до 5 мг/сут), но они ускоряются при более высоком уровне приема. Накопление меди

приводит к циррозу печени, повреждению почек и мозга и появлению характерных коричневых или зеленых колец в роговице, называемых кольцами Кайзера — Флейшера. Болезнь Вильсона прогрессирует и приводит к летальному исходу, если не лечить ее веществами, вызывающими образование хелатных соединений, например пеницилламином, для удаления меди из тканей и повышения ее выделения с мочой [152].

Интересным аспектом интоксикации медью, наблюдаемой на животных, является ее зависимость от других элементов, в особенности от молибдена и серы, присутствие которых может ингибировать задержку меди и, следовательно, увеличивать толерантность к ней. Медь также взаимодействует с железом и цинком, и комбинированная недостаточность цинка, меди и железа может повысить токсичность свинца и кадмия [149, 153].

Относительно мало известно о хронической токсичности меди для человека. Исследования на животных указывают на наличие широкого диапазона между требуемым и хроническим токсичным уровнем — около двадцатикратной разницы, что указывает на допустимое содержание в диете человека порядка 200 частей на миллион сухого вещества [142].

Фтор

Фтор не является незаменимым питательным веществом в обычном смысле этого понятия, но он имеет важное значение в питании, в основном из-за зубов, так как недостаточный его прием связан с кариесом зубов, а избыточный прием вызывает обесцвечивание, появление пятен и повышенную хрупкость зубной эмали. Прием человеком фтора может колебаться в значительных пределах в зависимости от региона, но если не учитывать влияния промышленных источников, а также естественно или искусственно фторированной питьевой воды, поступление фтора происходит в основном с пищей [142]. Концентрация от 1 до 1,5 части на миллион фторидов в питьевой воде рекомендуется в качестве идеального уровня, так как при содержании фтора менее 1 части на миллион может возникнуть кариогенный эффект, а концентрация вещества более 2,5 части на миллион вызывает появление пятен на растущих зубах [154]. Исследования в США, проведенные после 1945 г., показали значительное влияние на кариес зубов неорганических фторидов, добавляемых в питьевую воду с низким содержанием фторида. Главный медицинский инспектор армии и ВМФ США пришел к выводу, что «оптимальный уровень фторирования питьевой воды может предотвратить распад зубов в 65 % случаев» [106].

За исключением повышенной подверженности кариесу, отрицательных эффектов дефицита фтора не отмечено, но Леон [155] сообщает о некоторой связи между питьевой водой с низ-

ким содержанием фтора и отрицательным влиянием на структуру костей. Кроме того, наступает облегчение в состоянии больных остеопорозом при лечении препаратами с высоким содержанием фторида и кальция [156].

Организм защищается от потенциально токсичных количеств фторидов путем повышения выделения с мочой и отложения задержанного фторида в костях. Постепенное накопление фтора при повышенном приеме (около 20—80 мг/сут в течение 10—20 лет) с возрастом может привести к кальцификации суставов, а в тяжелых случаях — к истощению и летальному исходу [157, 158]. Хроническое отравление фтором носит эндемический характер в определенных регионах земного шара с высоким содержанием фторидов в питьевой воде.

При содержании от 4 до 5 частей на миллион фторида в питьевой воде не отмечалось заметных остеосклеротических изменений, это же относится к воздействию фторидов в профессиональных условиях. Таким образом, существует примерно 4—5-кратный запас безопасности между уровнем, обеспечивающим оптимальную защиту от кариеса зубов (1—1,5 части на миллион), и уровнем, при котором возникают заметные остеосклеротические изменения, а также 15—20-кратный запас безопасности между оптимальным уровнем и уровнем, вызывающим тяжелое хроническое отравление фтором.

Марганец

У человека не обнаружено ни болезней, ни симптомов, которые можно было связать с дефицитом марганца, и не установлены RDA для этого микроэлемента. Однако марганец необходим в диете, и его дефицит у млекопитающих и птиц связан с различными последствиями, включая угнетение роста, костные аномалии, нарушение репродуктивной функции, атаксию и нарушение липидного обмена. Установлена его роль в качестве кофактора ферментов в процессах синтеза белков и энергетического обмена [142].

Как и для других микроэлементов, токсичность марганца зависит от содержания других питательных веществ, и все же его токсичность относительно низка. У человека не отмечено случаев интоксикации марганцем из пищевых источников, что указывает на низкое содержание марганца в диете (чай, который содержит от 0,3 до 1,3 мг на чашку, является одним из самых богатых источников). Совет по пищевым продуктам и питанию считает, что безопасный и достаточный прием вещества для взрослых составляет от 2,5 до 5 мг в сутки [2]. Это соответствует максимальному безопасному уровню (несколько выше 10 частей на миллион сухого вещества в диете), что значительно ниже уровня, вызывающего последствия у животных при достаточном содержании других питательных веществ. Однако высказывается гипотеза, что марганец влияет

на всасывание железа [159], и известно, что всасывание марганца увеличивается у животных, имеющих дефицит железа [160]. С избыточным приемом марганца связаны замедление роста и анемия, а больные железодефицитной анемией более чувствительны к воздействию повышенного содержания марганца.

Хроническая марганцевая интоксикация отмечается среди рабочих на марганцевых рудниках. В этих случаях пылевидная окись марганца поступает в легкие и желудочно-кишечный тракт и постепенно приводит к психическим расстройствам наподобие шизофрении и неврологическим расстройствам, сходным с болезнью Паркинсона [161].

Марганец является прекрасным примером важности взаимодействия питательных веществ для токсичности микроэлементов. Кроме усиления железодефицитной анемии при повышенном содержании марганца, отмечено его взаимодействие с кальцием, цинком, медью, кадмием и молибденом. Марганец может влиять также на всасывание витамина B_{12} , а его поглощение из кишечного тракта усиливается при употреблении алкоголя [162].

Кобальт

Основное назначение кобальта в питании заключается в том, что он является компонентом витамина B_{12} и должен усваиваться организмом в виде витамина B_{12} . Поэтому единственной проблемой при дефиците кобальта является пернициозная анемия, возникающая в результате неудовлетворительной диеты или физиологических нарушений, связанных с витамином B_{12} .

Токсическое действие кобальта классически отождествляется со многими случаями тяжелой сердечной недостаточности у лиц, потребляющих много пива. Кроме застойной сердечной недостаточности, у лиц, потребляющих много пива, содержащего 1,2 части на миллион солей кобальта, добавляемых в качестве стабилизатора пены, во многих случаях также развивалась полицитемия, перикардиальный выпот, гиперплазия эпителия щитовидной железы и неврологические нарушения [163] (в дальнейшем FDA запретило добавление солей кобальта в ферментированные солодовые напитки). Однако количество сульфата кобальта (около 8 мг), поглощаемого в этих случаях, намного ниже величины 300 мг, которая используется при лечении некоторых больных анемией без появления признаков нарушения сердечной деятельности. Очевидно, последствия, отмеченные у любителей пива, возникали в результате синергизма алкоголя и кобальта и усиливались дефицитом белка или тиамина [164, 165]. Вообще, интоксикация кобальтом практически невозможна при нормальной диете из-за незначительного его количества в пищевых продуктах [142].

Селен

В течение многих лет селен выделялся своей токсичностью для травоядных животных. У животных, потребляющих растительный корм, в котором накапливается селен из почвы, отличающейся высоким его содержанием, могут появляться токсические эффекты (слепота, мышечный паралич и смерть от дыхательной недостаточности). Последствия хронического воздействия у таких животных включают выпадение волос, поражение копыт, анемию, цирроз печени и атрофию сердечной мышцы. Некоторые случаи интоксикации человека селеном включают хронический дерматит, повышенную утомляемость и головокружение, которые ассоциируются с регионами селеносодержащих почв [166]. Однако у людей, проживающих в регионах селеносодержащих почв, не обязательно появляются симптомы интоксикации, так как они не потребляют селеносодержащие растения, а их диета состоит, конечно, из продуктов, поставляемых из многих районов, а не только из продуктов местного происхождения. Кроме того, содержание селена в пищевых продуктах уменьшается при их обработке [142].

Относительно мало известно о биохимической роли селена кроме того, что это незаменимый компонент глутатионпероксидазы эритроцитов [167]. Симптомы недостаточности у животных в большинстве случаев являются результатом недостатка в диете селена и витамина Е. Существуют некоторые признаки того, что селен оказывает умеренное действие на антиоксидательные функции витамина Е [168] и много исследований посвящено комплексному взаимодействию между селеном, витамином Е и полиненасыщенными жирными кислотами.

Механизм токсического действия селена не очень ясен, но он четко связан с составом остальной части диеты, причем важными факторами являются содержание белка, сульфата и мышьяка. Совет по пищевым продуктам и питанию [2] называет уровень 0,2 мг в качестве максимальной безопасной величины суточного приема для взрослых. Даже с учетом вероятных колебаний в содержании селена, сбалансированная диета не должна содержать более чем одну часть токсичного количества. Однако, как и в других случаях, отклонение от сбалансированной диеты или неразборчивое потребление различных добавок может представлять опасность.

Исследования на крысах позволяют считать селен канцерогеном для животных (учитывая современное определение канцерогенного вещества), но некоторые ученые выступают против этого утверждения [169]. Кроме того, существуют некоторые эпидемиологические данные, указывающие на то, что селен может ингибировать развитие рака у людей [170].

Хром

Незаменимость трехвалентного хрома для организма человека частично подтверждается исследованиями на животных, которые указывают на его важную роль в обмене углеводов, липидов и утилизации глюкозы. Знания о физиологических функциях хрома неполны, но известно, что хром активизирует некоторые ферменты и стимулирует синтез жирных кислот и холестерина [171]. Дефицит хрома проявляется у крыс в основном угнетением роста и признаками тяжелого нарушения обмена глюкозы. Отмечены также нарушения метаболизма углеводов при лечении хромом взрослых больных [172].

Интерес к хрому сосредоточен больше на его физиологической роли, чем на токсических свойствах. Большая часть исследований посвящена связи хрома и диабета у взрослых и его роли в утилизации глюкозы [173]. Известно, что всасывание хрома в кишечнике колеблется в широких пределах, приблизительно от 1 до 20 % полученной дозы, а содержание хрома в тканях имеет тенденцию к уменьшению с возрастом [174]. Не отмечено отрицательного действия хрома на человека при повышенном его содержании в рационе, но исследования на животных выявили угнетение роста и поражение печени и почек при повышенном количестве хромата. Шестивалентная форма намного более токсична, чем природный трехвалентный хром. Длительное воздействие хромовой пыли в профессиональных условиях связывают с повышенной заболеваемостью раком легкого [175].

Имеется недостаточное количество информации об отдаленных последствиях избыточного потребления хрома, но можно предполагать, что избыточный его прием способствует нарушению баланса других микроэлементов, и потому необходимо его избегать [173].

Молибден

Интерес к молибдену с точки зрения питания направлен на ферментативную активность, в особенности на его роль в активности ксантиноксидазы тканей. Молибден является также компонентом различных флавинзависимых ферментов. Характерные симптомы дефицита не установлены, но диетическая недостаточность уменьшает активность ксантиноксидазы. Железо и молибден (и, возможно, другие металлы) являются важными компонентами ферментов ксантиноксидазы и альдегидоксидазы, но знания об их функциях неполны [176]. Молибден быстро всасывается из кишечника и быстро выводится с мочой.

Как и в случае с селеном, высокое содержание молибдена в почве пастбищ может вызвать у скота токсикоз, проявления

которого колеблются от поноса до слабости и смерти. Токсическое действие на скот усиливается при низком содержании в почве меди, а сульфат меди обычно используется для лечения молибденоза.

Интересно отметить, что другие виды животных обладают значительно более высокой толерантностью к молибдену, чем крупный рогатый скот. Симптомы токсического действия на подопытных животных включают потерю массы, анорексию и анемию, которые характерны и для дефицита меди. Защита от токсического действия молибдена достигается добавлением в корм меди [177]. По этому же признаку, молибден и его сульфат эффективно используются против токсического действия меди на животных [178]. Отмечено также взаимодействие между молибденом и марганцем [162].

Имеется мало информации относительно токсического действия молибдена на организм человека. Предполагается, что молибден является фактором при подагре и рассеянном склерозе. В одном из районов Армении с высоким содержанием молибдена в почве и растениях отмечена высокая заболеваемость подагрой, сопровождающейся повышенным содержанием молибдена в крови и моче [179]. Лейтон и Сатерлен [180] высказали предположение о связи между повышенным риском возникновения рассеянного склероза в определенных регионах и соотношением содержания молибдена и меди в почве этих регионов.

Содержание молибдена в диете человека довольно низкое — около 0,1 мг/сут [181], что соответствует безопасному и адекватному уровню от 0,15 до 0,5 мг, указанному Советом по пищевым продуктам и питанию [2]. Такой уровень приема вместе с быстрым выделением молибдена и защитным действием меди указывает на безопасность обычных диетических источников. Однако Совет по пищевым продуктам и питанию предостерегает от превышения верхних уровней приема, установленных для микроэлементов.

БЕЗОПАСНОСТЬ ДИЕТЫ В ЦЕЛОМ

Представленный выше обзор отдельных питательных веществ показывает, что разнообразная и сбалансированная диета не создает для здоровых людей значительных проблем в отношении безопасности питания. Последние неизменно связаны с определенным дефицитом или избытком отдельных питательных веществ или их комбинаций. Последний вопрос безопасности относится к диетической практике американцев. Этот вопрос вызывает значительную критику со стороны некоторых людей и представляет интерес почти для каждого человека. Если рассматривать вопросы безопасности питания в пер-

спективе, то необходимо оценить общие тенденции диеты, современную диету в США и модификации диеты, включая модные диеты, а также рекомендуемые направления диеты.

Тенденции диеты

В соответствии с общепринятыми критериями снабжение продуктами в США можно считать безопасным и питательным, хотя его характер меняется в течение времени, что рассматривается некоторыми специалистами как тенденция, наносящая ущерб здоровью. Важно исследовать эти изменения, и частично это можно сделать, используя данные по потреблению продуктов в США, собранные Министерством сельского хозяйства США. Данные по потреблению представляют величину поставок в пищевую промышленность, рестораны и торговую сеть. Действительное потребление примерно на 25 % меньше из-за отходов, порчи и других потерь в зависимости от продукта. Данные Министерства сельского хозяйства США позволяют исследовать тенденции расчетного потребления и, следовательно, расчетного приема питательных веществ от начала века (1909—1913 гг.) до 1976 г. Несмотря на то что большинство продуктов по-прежнему составляют постоянную часть общих поставок продуктов, в течение этого периода произошли значительные изменения. Одно из них относится к расчетному потреблению мяса. Потребление мяса на душу населения после снижения в двадцатых годах поднялось с 64 кг в 1909—1913 гг. до 75 кг в 1976 г. В течение того же периода потребление птицы выросло с 8 до 24 кг на душу населения, а к 1979 г. возросло до 28 кг. Изменения в потреблении мяса частично, могут быть, связаны с использованием рубленой говядины в различных предприятиях общественного питания, но более важным является очевидное желание и возможность потребителя покупать мясо. Наибольшее увеличение потребления птицы произошло начиная с пятидесятих годов, когда цены стали конкурентоспособными и начало расширяться потребление полуфабрикатов.

В течение нашего столетия потребление муки и крупяных продуктов на душу населения заметно уменьшилось (со 132 до 63 кг ежегодно). Потребление картофеля (белого и сладкого) также значительно снизилось (с 93 до 36 кг). Молочные продукты (кроме масла) стали получать все большее распространение, особенно из-за растущей популярности сыра. Потребление фруктов и овощей на душу населения (кроме картофеля) было на одном уровне в начале века и в 1976 г. Однако произошел сдвиг в потреблении от свежих продуктов к замороженным и консервированным. Это является положительным изменением, поскольку продукты стали доступны в течение всего года во всех частях страны.

Потреблению сахара уделялось всегда больше внимания, чем потреблению других продуктов. Если не сделать тщательного анализа, то данные по этому вопросу могут привести к неправильным выводам. Потребление сахара росло в довольно значительной степени с 1909 по 1930 г., затем снизилось, а с 1935 г. потребление было довольно стабильным, за исключением снижения в период второй мировой войны. В течение семидесятых годов кукурузные подслащивающие вещества, в частности кукурузные сиропы с высоким содержанием фруктозы, начали в значительной степени заменять часть сахара, используемого при технологической обработке продуктов. Основное изменение в потреблении сахара в этом столетии произошло из-за того, что в начале века пища обычно приготовлялась в домашних условиях, где и происходило добавление сахара в различные блюда. Позднее с изменением образа жизни увеличилось потребление обработанных продуктов, которые уже содержали определенное количество сахара.

Что касается питательной ценности диеты, наиболее заметным изменением является увеличение потребления жира. Отчасти это увеличение связано с ростом потребления мяса и птицы и, следовательно, животного жира. Потребление растительного жира значительно возросло с ростом использования маргарина, растительного шортенинга, масла для салатов и кухонного жира. Этот рост более чем компенсировал уменьшение потребления лярда и масла и позднее уменьшил потребление жидкого цельного молока. Так как жир обеспечивает в 2 раза больше энергии (калорий) на грамм, чем белки или углеводы, эти изменения указывают на важный сдвиг в источнике энергии.

Изменения в приеме витаминов и минеральных веществ за последние 70 лет включают увеличение приема железа и витаминов группы В, происшедшее благодаря обогащению и витаминизации хлебных и крупяных продуктов. Это направление привело к практическому исчезновению гиповитаминозов В, болезней бери-бери и пеллагры. Увеличение приема витамина С и внедрение молока с витамином D, а также йодированной соли привело к почти полному исчезновению соответственно цинги, рахита и йододефицитного зоба.

Неожиданной тенденцией диеты является постепенное снижение общего приема калорий с продуктами. Форбс [182] указывает, что общий прием калорий в настоящее время значительно ниже, чем предполагают, причем максимальный прием равен 2800 кал/сут для восемнадцатилетних мужчин и около 1875 кал/сут для десятилетних девочек (средние данные). Данные обзора по состоянию здравоохранения и питания за период с 1971 по 1974 г. и данные Министерства сельского хозяйства США (1978—1979 гг.) указывают на эту тенденцию в снижении приема калорий. Все же прием питательных веществ

в целом остается выше рекомендуемых уровней диеты, что указывает на достаточный характер питания в США в настоящее время.

Современная диета в США

Из сказанного выше следует, что диета в США отличается неожиданно низкой энергетической ценностью и относительно высокой пищевой ценностью. Однако американская диета подвергается значительной критике и предпринимаются многие попытки изменить ее, причем в некоторых случаях довольно значительно.

Является ли диета в США безопасной? Как и другие вопросы безопасности питания, этот вопрос не имеет простого ответа. Конечно, многое зависит от разнообразных привычек отдельных людей, но практически мы можем рассматривать диету только в целом для всего населения.

Критика диеты в США сосредоточена вокруг таких компонентов, как сахар, соль, жир, холестерин и недостаточно четко определенного класса веществ, называемых «пищевыми добавками». Все они ассоциируются с одним или несколькими распространенными заболеваниями, такими, как ожирение, гипертензия, заболевания сердца и злокачественные опухоли. Однако любая оценка нашей диеты должна начаться с более широкого взгляда на эту проблему, начиная с рассмотрения вопросов о состоянии здоровья американцев, тенденциях заболеваемости и факторах риска наиболее распространенных заболеваний.

Годовой показатель смертности в этом столетии уменьшился почти наполовину. Инфекционные и заразные болезни больше не характеризуются прежней опасностью для жизни. Ожидаемая продолжительность жизни увеличилась с 47 лет в 1900 г. до 73 лет в 1979 г. В течение последних 10 лет ожидаемая продолжительность жизни увеличилась на 2,7 года [106].

Достижения в борьбе с инфекционными болезнями и почти полное искоренение болезней, возникающих при недостаточности питания, в значительной степени способствовали увеличению продолжительности жизни. Увеличение продолжительности жизни привело к росту количества американцев старшего поколения, которые неизбежно более подвержены хроническим болезням, таким, как болезни сердца, инсульт и злокачественные опухоли, которые стали основными причинами смерти. Однако, как указывалось ранее, в противоположность распространенному мнению, смертность от болезней сердца — основной причины смерти — сократилась на 22 % в период с 1968 по 1977 г. [106]. Смертность от инсульта — третьей основной причины смерти — также уменьшилась на 32 % в тот же период. Оценка смертности от злокачественных опухолей — второй ос-

новой причины смерти — более сложна, так как в этой группе заболеваний учитываются различия между полами, а также между белым и цветным населением. Например, с 1947 г. заболеваемость раком легких и простаты у мужчин возросла, заболеваемость раком прямой кишки несколько снизилась, заболеваемость раком желудка резко снизилась. У женщин отмечается заметное увеличение заболеваемости раком легких в период после 1947 г. и заметное уменьшение заболеваемости раком желудка и шейки матки [106]. Главный медицинский инспектор армии и ВМФ США отмечает в отношении общей смертности от рака: «Несмотря на то, что количество жертв рака драматично увеличилось за последние 40 лет, в значительной степени этот рост связан с ростом населения. Если принять во внимание изменения количественного и возрастного состава американского народа, то общая смертность от рака лишь незначительно увеличилась у мужчин после 1937 г. и даже несколько снизилась у женщин».

Если не учитывать количество летальных исходов от рака легких, то смертность от раковых заболеваний в целом уменьшилась для обоих полов. Неправильно связывать такое сложное заболевание, как рак, с современной диетой в США, хотя такая тенденция существует. Это становится более понятным при анализе примеров, представленных в большом количестве статей, книг и материалов симпозиумов по этому вопросу [183—187].

Сложность попыток определения факторов риска наиболее распространенных заболеваний в достаточной мере иллюстрируется материалами симпозиума по вопросу «Признаки влияния шести диетических факторов на здоровье нации», организованного Американским обществом клинического питания в 1979 г. [188]. Предметом обсуждения на симпозиуме были следующие вопросы: пищевой холестерин и артериосклеротические заболевания; насыщенный и ненасыщенный пищевой жир и артериосклеротические заболевания; углеводы, сахароза и артериосклеротические заболевания; диабет и кариес зубов; потребление алкоголя, заболевания печени и артериосклеротические заболевания; избыточное количество калорий и ожирение, гипертензия, диабет и артериосклеротические заболевания; пищевой натрий и гипертензия.

Группа из девяти ученых оценила доказательства существования связи в каждом случае и выставила цифровую оценку (от нуля при отсутствии доказательств до ста при «совершенно явных» доказательствах). Высшая средняя оценка (88) была дана случаям, относящимся к связи алкоголя с заболеваниями печени, а низшая (11) была дана материалам по связи углеводов с атеросклерозом. Связь между холестерином и артериосклеротическими заболеваниями получила наиболее разнообразные оценки.

Эта оценка хорошо проиллюстрировала недостатки попыток выявить простые диетические причины распространения заболеваний. Правильная оценка диеты в США должна учитывать разнообразие и взаимодействие различных факторов риска, связанных с наиболее распространенными болезнями. Необходимо отметить, что нарушение здоровья во многом зависит от возраста, начиная от проблем, связанных с развитием ребенка до несчастных случаев в молодом возрасте, и кончая хроническими болезнями взрослых. Факторы риска классифицируются на три категории: унаследованные биологические факторы, факторы окружающей среды и поведенческие факторы [106]. Генетический фактор кроме своей роли в возникновении наследственных заболеваний определяет будущие биологические характеристики, которые могут в значительной степени влиять на развитие болезни. Большое значение в развитии болезни имеют факторы окружающей среды, которые включают физическое, социально-экономическое и семейное окружение. Загрязнение воздуха, воды и пищевых продуктов, а также профессиональное воздействие токсических веществ и различные стрессы современной жизни могут повышать риск возникновения многих заболеваний. Наконец, личное поведение человека также влияет на развитие болезни. Действие большинства основных причин смерти можно уменьшить при исправлении таких привычек, как курение, неправильное питание, избыточное употребление алкоголя, отсутствие физических нагрузок и неправильный прием лекарств [106].

При оценке относительного вклада этих факторов риска в возникновение десяти ведущих причин летального исхода основное место занимают те, в соответствии с которыми половина смертельных случаев относится за счет нездорового поведения или образа жизни, 20 % — за счет факторов окружающей среды, 20 % — за счет биологических факторов организма человека и 10 % — за счет несоответствующей медицинской помощи. Особое внимание должно быть обращено на курение, профессиональные заболевания, злоупотребление алкоголем и наркотиками, а также травмы [106]. Из этого следует, что основной риск в вопросе безопасности питания заключается в отклонении от диеты, а не в ее соблюдении.

Изменения в диете

Со времен древней истории люди заботились о продлении жизни, а для этого им необходимо было иметь достаточное количество пищи. Однако в современном обществе этого недостаточно. Мы можем принимать или ставить под сомнение нашу удобную, высокотехнологичную систему снабжения пищевыми продуктами. Наша диета изменилась от блюд, приготовляемых в домашних условиях из ингредиентов, которые мы считали

хорошо нам известными, до диеты, состоящей в основном из готовых блюд, причем на ярлыках указаны и незнакомые нам ингредиенты.

Многие из нас соблюдают новейшую модную диету или экспериментируют с разнообразными пищевыми добавками. Мы обсуждаем не только необходимость, но и детали национальных целей диеты или их направлений. Оба эти вопроса важны для обсуждения безопасности питания.

Модные диеты

Одним из основных источников путаницы в вопросах современной диеты является избыток дезинформации о питании, которая значительно превосходит объем действительных знаний по вопросу о питании. Кажется, что по причинам эмоционального и физиологического характера слишком многие американцы пренебрегают наукой о питании в пользу последней моды.

К сожалению, общественность слишком мало информирована в вопросах питания. Большая часть попадающей к нам информации о пищевых продуктах касается модного, а не научного питания.

В этой главе рассматривался не только вред, приносимый карманными книгами о многих модных диетах, но и потенциальные опасности, связанные со значительными отклонениями от нормальной диеты (такими, как потребление большого избытка витаминов и минеральных веществ). Кроме того, рассматривались серьезные последствия, связанные с использованием определенных жидких белковых препаратов в диетах, предназначенных для снижения массы тела. Широкая общественность часто об этом забывает, но оптимальный совет заключается в том, чтобы попытаться достигнуть сбалансированного приема различных продуктов, проявлять осторожность при значительных изменениях диеты и избегать избыточного количества прибавок в виде витаминов и минеральных веществ, за исключением тех случаев, когда в этом имеется необходимость.

Цели и направления диеты

На национальном уровне существует ряд видов деятельности, которые были подсказаны связью между определенными компонентами диеты и основными заболеваниями. Эта деятельность способствовала развитию дискуссии относительно связей между диетой и болезнями, которая началась в основном при формулировании «Целей диеты в США» [120].

В 1977 г. Комитет сената США по питанию и потребностям человека опубликовал отчет [120], который содержал шесть следующих «Целей диеты в США»:

увеличить потребление углеводов с тем, чтобы оно составляло от 55 до 60 % энергетического (калорического) приема;

уменьшить общее потребление жира примерно от 40 до 30 % энергетического приема;

уменьшить потребление насыщенного жира с тем, чтобы оно составляло примерно 10 % общего энергетического приема и сбалансировать этот прием с приемом полиненасыщенных и мононенасыщенных жиров, которые должны составлять около 10 % энергетического приема каждый;

уменьшить прием холестерина примерно до 300 мг/сут;

уменьшить потребление сахара примерно на 40 % с тем, чтобы оно составляло 15 % общего энергетического приема;

уменьшить потребление соли примерно на 50—85 % до 3 г/сут (это значение в последнее время увеличено до 5 г/сут при добавлении к пище). Рамки этих целей предполагали, что это согласованный рецепт предупреждения основных заболеваний. Однако публикация этих рекомендаций вызвала различные возражения [118].

Американская медицинская ассоциация (АМА) отмечает, что диета не может быть стандартизована, но должна отражать индивидуальные потребности, в связи с чем цели диеты непригодны. АМА отмечает также [190], что «доказательства в пользу принятия таких универсальных целей диеты, которые приведены в отчете, неубедительны и существует возможность вредных последствий при длительном изменении диеты, которые бы имели место при принятии предложенных целей диеты».

Предложения, направленные на улучшение состояния здоровья путем изменения диеты, были выдвинуты также в Швеции, Норвегии, Канаде и Великобритании [191, 192]. Эти предложения более умеренные, чем «Цели диеты в США», но все же предполагают причинную связь между тенденциями диеты и заболеваемостью.

В начале 1980 г. Министерство сельского хозяйства США и Министерство здравоохранения, образования и социального обеспечения совместно опубликовали документ «Питание и ваше здоровье — направления диеты для американцев» [114]. В этих направлениях нет жестких количественных ограничений, указанных в «Целях диеты в США», и вместо них даны следующие рекомендации:

- необходимо есть разнообразные пищевые продукты;
- необходимо поддерживать идеальную массу тела;
- необходимо избегать слишком большого количества жира, насыщенного жира и холестерина;
- необходимо есть продукты с достаточным содержанием крахмала и клетчатки;
- необходимо избегать большого количества сахара;
- необходимо избегать большого количества натрия.

В начале 1980 г. Совет по пищевым продуктам и питанию опубликовал в качестве части новых RDA «желательные количества и пропорции жира и углеводов в рационе» и «безопасный и адекватный прием натрия, калия и хлорида» [2]. Совет рекомендовал уменьшить общий прием жира, особенно в диетах, содержащих менее 2000 кал, таким образом, чтобы на него приходилось не более 35 % калоража. Предпочтительно, чтобы уменьшение происходило за счет животных жиров, а калораж полиненасыщенных жирных кислот составлял максимально 10 %. Рекомендовалось также уменьшить прием сахара-рафинада, поддержать или увеличить прием сложных углеводов. Максимальный прием соли взрослыми должен быть ограничен до 8—9 г/сут [2].

Несмотря на значительные разногласия между «Целями диеты в США» и другими направлениями, вероятно, существует единодушие относительно того, что некоторые направления в отношении здоровой диеты были бы полезны. Такие направления могли бы быть сформулированы и поддержаны, если бы они отражали индивидуальные потребности и были основаны на согласованном решении научной общественности [192]. Рекомендуемые допуски диеты не предназначены для таких целей, но они представляют пример того, что может быть сделано при тщательном периодическом изучении существующих научных данных в области питания. Классическая концепция о группах пищевых продуктов независимо от того, основана она на четырех или новых пяти группах, предложенных Министерством сельского хозяйства, является еще одним примером возможности развития направлений диеты, которые были бы полезными при ее планировании. Одновременно с любым таким подходом необходимо уделять больше внимания вопросам образования в области питания, что является основным требованием.

Обогащение пищевых продуктов

Последней важной областью в оценке безопасности диеты в целом является вопрос об обогащении, т. е. добавлении питательных веществ в пищевые продукты.

Самым ранним примером обогащения пищевых продуктов в США является добавление йода в столовую соль в двадцатых годах [193]. Этот простой процесс практически ликвидировал распространенную проблему йододефицитного зоба в районе Великих Озер, где местные продукты и вода содержали ничтожно малое количество йода.

Второй пример обогащения относится к тридцатым годам, когда к молоку был добавлен витамин D [194]. Дети нуждаются в достаточном количестве витамина D со дня рождения и в течение всего периода развития для образования крепких и

прямых костей. Молоко было выбрано в качестве носителя витамина D, так как оно широко потребляется новорожденными и детьми младшего возраста и содержит кальций и фосфор, которые совместно с витамином D участвуют в развитии скелета. Этот процесс обогащения молока в значительной степени ликвидировал такое заболевание, как рахит.

Успех этих двух мер и развитие способов выделения и производства питательных веществ вызвал к жизни новый подход к питанию и изменение философии от пассивного распознавания недостаточности питательных веществ до ее активного предупреждения.

В тридцатые годы, когда маргарин стал доступным для американцев, он широко применялся в качестве недорогого заменителя масла [195]. В маргарин добавляли каротин для обеспечения требуемого содержания витамина А и приятного цвета. Это было удачное решение, которое затем было применено по отношению к молоку, сыру и другим молочным продуктам.

Во время второй мировой войны в муку, используемую для приготовления белого хлеба и булок, стали добавлять тиамин, ниацин и железо [196]. Такое добавление было названо «обогащением». Этот термин применяется до сих пор в отношении хлеба, риса, горячих каш, паст и других рафинированных крупяных продуктов, в которые добавляются три витамина группы В (тиамин, ниацин и рибофлавин), а также железо до требуемого уровня.

При определении питательных веществ для обогащения крупяных или других пищевых продуктов большинство изготовителей следуют принципам, указанным Национальной академией наук в 1974 г. [197]:

содержание питательного вещества ниже желательного уровня в диете значительного количества людей;

продукт, который обогащается данным питательным веществом, должен потребляться в количествах, составляющих значительную часть диеты населения;

добавление питательного вещества не вызовет дисбаланса незаменимых питательных веществ;

добавляемое питательное вещество устойчиво при правильном хранении и использовании;

питательное вещество физиологически усваивается из продукта;

существует гарантия от избыточного приема на токсичном уровне;

дополнительная стоимость должна быть в разумных пределах для предполагаемого потребителя.

Эти направления предотвратили злоупотребление обогащением и так называемую «гонку за лошадиными силами» (неразборчивое добавление питательных веществ в продукты

с целью их сбыта), чего некоторые специалисты по питанию опасаются больше всего.

После длительного наблюдения FDA в 1980 г. опубликовало руководство по обогащению продуктов, соответствующее указаниям Национальной академии наук [198]. Документ FDA не является инструкцией, а скорее сообщением о том, что FDA считает «набором принципов, которые служат моделью для рационального добавления питательных веществ в пищевые продукты». FDA считает, что существуют четыре основные ситуации, когда необходимо добавлять питательные вещества в пищевые продукты: для коррекции установленной пищевой недостаточности; для восстановления содержания питательных веществ в продуктах до уровня, имевшегося до хранения, обработки и перевозки; для сбалансирования содержания витаминов, минеральных веществ и белков в изготовленных продуктах пропорционально калоражу; для предотвращения питательной неполноценности продукта, замещающего традиционный продукт.

Эти рекомендации обусловлены некоторыми условиями. Исключаются продукты и питательные вещества, которые охватываются другими правилами. Питательные вещества, добавляемые к пищевым продуктам, должны быть устойчивыми при обычных условиях хранения, распределения и использования и физиологически доступными. Питательные вещества следует добавлять в таких количествах, чтобы предотвратить избыточный прием из всех источников в диете. На обогащенных продуктах должны иметься ярлыки. FDA констатирует, что нет необходимости в обогащении свежих продуктов, мяса, птицы или рыбы, сахара или легких закусок.

В случае недостатка в пище FDA обязано подтвердить необходимость обогащения, тип питательного вещества и его количества, которые должны быть использованы, а также пригодность выбранного пищевого продукта для этой цели. Восстановление потерянных питательных веществ ограничивается тем уровнем, который первоначально имелся в данном продукте, по крайней мере, до величины 20 % U. S. RDA. Обращение при изготовленных продуктах, которые замещают значительную часть общей диеты (содержащих, по крайней мере, 40 кал), должно быть таким, чтобы обеспечить 5 % U. S. RDA на каждые 100 кал для каждого вида незаменимых питательных веществ, требуемых для поддержания баланса общего потребления питательных веществ. Обогащение пищевых заменителей для предотвращения недостатка питательных веществ должно быть таким же, как и для предотвращения уменьшения содержания незаменимого питательного вещества (за исключением высококалорийных веществ), имеющегося в первоначальном продукте.

Документ FDA создает логическую систему для рационального обогащения питательными веществами американских

пищевых продуктов, которая, вероятно, будет поддержана пищевой промышленностью.

Дарби [199] рекомендует выработать направления по обогащению пищевых продуктов питательными веществами. Это связано с тем, что вырабатываются новые продукты, в том числе комбинированные или приготовленные продукты, которые могут иметь пищевую ценность, равную или большую, чем пищевая ценность обычных продуктов. Когда эти продукты используются вместо обычных, содержащих важные питательные вещества, необходимо, чтобы они имели сравнимую пищевую ценность. Продукт, предназначенный в качестве блюда или его заменителя, должен обеспечивать от 25 до 50 % национального стандартного допуска [199].

Количество добавляемого питательного вещества зависит от предполагаемого использования продукта, содержания питательных веществ в сходном продукте, содержания питательных веществ в необработанном продукте или его ингредиентах, особых потребностей населения, использующего данный продукт в питании.

Принципы обогащения продуктов примерно одинаковы для любого продукта, но трудно соблюдать их практически на международном уровне из-за разнообразия продуктов и традиций в вопросах питания.

Обогащение диеты в США питательными веществами может приобрести еще более важное значение в ближайшем будущем. Если тенденция к уменьшению энергетической ценности диеты в США сохранится, то будет трудно удовлетворять индивидуальные потребности в питательных веществах. Вопрос заключается именно в этом, так как потребности в большинстве питательных веществ независимы от калоража (например, потребность в железе, цинке или витамине С остается неизменной независимо от калоража). Форбс [182] отмечает тенденцию народов на Западе вести «неоправданно сидячий образ жизни». Это действительно так и указывает на сохранение тенденции к уменьшению общего калоража. Кроме того, в связи с тем что население США продолжает стареть и все больше переходит в категорию лиц с низким приемом калорий, проблема питательной ценности диеты в США и, следовательно, ее обогащение станет более сложным вопросом.

ВЫВОДЫ

Относительно хорошо известные классические заболевания и соответствующие отрицательные последствия, связанные с недостаточным приемом незаменимых питательных веществ, демонстрируют важное значение опасностей, представляемых питательными веществами, для проблемы безопасности питания. Значение этой проблемы усиливается менее известной, но

не менее существенной проблемой токсического действия, возникающего при избыточном приеме отдельных питательных веществ. Кроме того, становится все более очевидным, что сложное взаимодействие между питательными веществами может усилить последствия как дефицита, так и повышенного приема питательных веществ. Еще одной стороной опасности, представляемой питательными веществами, является взаимодействие с различными лекарственными препаратами или избыточным приемом алкоголя. К счастью, адекватные диеты не представляют значительной опасности для нормальных и здоровых людей. Однако неправильное использование отдельных пищевых продуктов, значительные отклонения от нормальной диеты с целью понижения массы или для других целей, а также повышенное употребление пищевых добавок без явной необходимости могут представлять значительную опасность.

Снабжение пищевыми продуктами в США с начала нашего столетия в некоторых аспектах значительно изменилось, однако оно может считаться безопасным и питательным в соответствии со всеми общепринятыми стандартами. Расчетный общий средний прием питательных веществ населением США указывает на низкую калорийность и относительно высокое содержание питательных веществ. Все же многие американцы страдают от избыточной массы из-за сидячего образа жизни, а у многих прием питательных веществ находится на нижней границе нормы.

Состояние здоровья американцев значительно улучшилось в этом столетии. Инфекционные и заразные болезни больше не отличаются прежней высокой смертностью. Болезни, возникающие из-за дефицита питательных веществ, в большой степени ликвидированы. Годовой показатель смертности сокращен наполовину, что привело к росту количества граждан старшего поколения, которые более подвержены хроническим болезням пожилых людей. Несмотря на это, смертность от болезней сердца, инсульта и большинства форм рака за последние годы сократилась. Беспокойство относительно основных болезней привело к поиску простого решения для борьбы с ними, и многие лица обратились к изменению диеты в качестве решения этого вопроса. Это привело к усилению интереса к модным диетам, в результате чего были разработаны национальные цели и направления диеты. В действительности, большинство опасностей для здоровья являются последствием сложного взаимодействия множества факторов, одним из которых является диета.

Природа опасности питательных веществ такова, что оптимальным советом является умеренность: потребляйте различные пищевые продукты, избегайте избыточного количества калорий из любого источника, а также избыточного потребления любого продукта или питательного вещества. Лица, подверженные

высокому риску заболеваний, должны следовать квалифицированному совету по вопросу о своей диете. Значительное изменение диеты, включая избыточный прием питательных веществ, должно происходить только в том случае, когда необходимость в этом была определена.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. R. Roberts, *Fed. Proc.*, 37 (12), 2575 (1978).
2. Food and Nutrition Board, *Recommended Dietary Allowances*, 9th ed., National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1980.
3. Office of the Federal Register, *Code of Federal Regulations*, Title 21: Food and Drugs, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
4. R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973.
5. M. V. Krause and L. K. Mahan, *Food Nutrition and Diet Therapy*, 6th ed., Saunders, Philadelphia, 1979.
6. M. D. Muentert, H. O. Perry, and J. Ludwig, *Am. J. Med.*, 50, 129 (1971).
7. C. Nieman and H. J. K. Obbink, *Vitamins and Hormones*, 12, 69 (1954).
8. C. N. Pease, *J. Am. Med. Assoc.*, 182, 980 (1962).
9. A. G. Knudsen and P. E. Rothman, *Am. J. Dis. Child.*, 85, 316 (1953).
10. T. Moore, "Pharmacology and Toxicity of Vitamin A", in W. H. Sebrell and R. S. Harris, Eds., *The Vitamins*, 2nd ed., Academic, New York, 1967, pp. 280—294.
11. A. Gerber, A. Raab, and A. Sobel, *Am. J. Med.*, 16, 729 (1954).
12. J. Marie and G. See, *Am. J. Dis. Child.*, 87, 731 (1954).
13. W. K. Woodard, L. J. Miller, and O. Legant, *J. Pediatr.*, 59, 260 (1961).
14. T. K. Oliver, Jr., *Am. J. Dis. Child.*, 95, 57 (1958).
15. G. Bartolozzi, G. Bernini, L. Marianelli, and E. Corvaglia, *Rev. Clin. Pediatr.*, 80, 231 (1967).
16. E. Rubin, A. L. Florman, T. Degnan, and J. Diaz, *Am. J. Dis. Child.*, 119, 132 (1970).
17. R. J. DiBenedetto, *J. Am. Med. Assoc.*, 201, 700 (1967).
18. J. T. Dingle and J. A. Lucy, *Biol. Rev.*, 40, 422 (1965).
19. S. Bazin and A. Deluanay, *Ann. Inst. Pasteur*, 110, 487 (1966).
20. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Vitamin A, Vitamin A Acetate, and Vitamin A Palmitate as Food Ingredients (Hearing Draft)*, Bethesda, Maryland, 1979.
21. American Academy of Pediatrics, *Pediatrics*, 48, 655 (1971).
22. H. G. Day, "Vitamin A", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 2—4.
23. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Vitamin D₂ and Vitamin D₃ as Food Ingredients*, Bethesda, Maryland, 1978.
24. H. I. Chinn, "A Review of the Adverse Effects of Excessive Intakes of Vitamin D", LSRO Report to FDA, Washington, D. C., 1979.
25. J. L. Omdahl and H. F. DeLuca, "Vitamin D", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 158—165.
26. M. S. Seelig, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 147, 537 (1969).
27. J. Anderson, C. Harper, C. E. Dent, and G. R. Philpot, *Lancet*, 2, 720 (1954).
28. J. E. Howard and R. J. Meyer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 8, 895 (1948).

29. Committee on Nutrition, *Pediatrics*, 31, 512 (1963).
30. A. Berio and P. Moscatelli, *Minerva Pediatr.*, 19, 972 (1967).
31. R. H. Folis, *Am. J. Clin. Path.*, 26, 400 (1956).
32. G. DeLuca and M. Cozzi, *Minerva Pediatr.*, 16, 210 (1964).
33. P. Davies, *Ann. Intern. Med.*, 53, 1250 (1960).
34. Editors, *Nutr. Rev.*, 37, 323 (1979).
35. Food and Nutrition Board, *Nutr. Rev.*, 33, 61 (1975).
36. P. M. Farrell and J. G. Bieri, *Am. J. Clin. Nutr.*, 28, 1381 (1975).
37. D. K. Melhorn and S. Gross, *J. Lab. Clin. Med.*, 74, 789 (1969).
38. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of the Tocopherols as Food Ingredients*, Bethesda, Maryland, 1975.
39. J. J. Corrigan, Jr. and F. I. Marcus, *J. Am. Med. Assoc.*, 230, 1300 (1974).
40. A. L. Tappel, *Nutr. Today*, 8 (4), 4 (1973).
41. L. A. Witting, *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 257 (1972).
42. R. E. Olson, *The Fat Soluble Vitamins*, Univ. Wisconsin Press, Madison, Wisc., 1970.
43. R. E. Olson, "Vitamin K", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 166—174.
44. C. A. Owen, Jr., "Vitamin K. Group. XI. Pharmacology and Toxicology", in W. H. Sebrell and R. S. Harris, Eds., *The Vitamins*, 2nd ed., Vol. 3, Academic, New York, 1971, pp. 492—509.
45. K. C. Hayes and D. M. Hegsted, "Toxicity of the Vitamins", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, p. 235—253.
46. H. G. Day, "Vitamin K", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 11—12.
47. I. Clark and C. A. L. Bassett, *J. Exp. Med.*, 115, 147 (1962).
48. J. T. Matschiner and E. A. Doisy, Jr., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 109, 139 (1962).
49. L. W. McCuaig and I. Motzok, *Poultry Sci.*, 49, 1050 (1970).
50. D. G. Hazard, C. G. Woelfel, M. C. Calhoun, J. E. Rousseau, Jr., H. D. Eaton, S. W. Nielsen, R. M. Grey, and J. J. Lucas, *J. Dairy Sci.*, 47, 391 (1964).
51. M. Cantin, I. M. Dieudonne, and H. Selye, *Exp. Med. Surg.*, 20, 318 (1962).
52. P. Griminger, *J. Nutr.*, 87, 337 (1965).
53. L. Pauling, *Vitamin C and the Common Cold*, W. H. Freeman, San Francisco, 1970.
54. T. W. Anderson, D. B. W. Reid, and G. H. Beaton, *Canad. Med. Assoc. J.*, 107, 503 (1972).
55. T. W. Anderson, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 257, 513 (1975).
56. J. L. Coulehan, L. Kapner, S. Eberhard, F. H. Taylor, and K. D. Rogers, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 258, 513 (1975).
57. E. Greer, *Med. Times*, 83, 1160 (1955).
58. W. F. Korner and F. Weber, *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 42, 528 (1972).
59. M. P. Lamden and G. A. Chrystowski, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 85, 190 (1954).
60. S. N. Gershoff, *Metabolism*, 13, 875 (1964).
61. P. C. Lee, J. R. Ledwich, and D. C. Smith, *Canad. Med. Assoc. J.*, 97, 181 (1967).
62. C. H. Hill and B. Starcher, *J. Nutr.*, 85, 271 (1965).
63. V. Herbert, E. Jacob, and K. J. Wong, *Am. J. Clin. Nutr.*, 30, 297 (1977).
64. C. A. Owen, G. M. Tyce, E. V. Flock, and J. T. McColl, *Mayo Clinic Proc.*, 45, 140 (1970).

65. G. N. Schrauzer and W. J. Rhead, *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 43, 201 (1973).
66. G. N. Schrauzer, D. Ishmael, and G. W. Kiefer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 258, 377 (1975).
67. W. A. Cochrane, *Canad. Med. Assoc. J.*, 93, 893 (1965).
68. C. G. King, *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 258, 540 (1975).
69. Staff Report, *Nutr. Today*, 14 (5), 6 (1979).
70. H. G. Day, "Vitamin C", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 13-18.
71. T. Spies, R. Hillman, S. Cohlman, B. Kramer, and A. Kanof, "Vitamins and Avitaminoses", in G. Duncan, Ed., *Diseases of Metabolism*, Saunders, Philadelphia, 1959, pp. 142-159.
72. M. K. Horwitt, "Niacin", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 198-202.
73. W. I. Darby, K. W. McNutt, and E. N. Todhunter, *Nutr. Rev.*, 33, 289 (1975).
74. W. Parsons and J. Flinn, *J. Am. Med. Assoc.*, 165, 234 (1957).
75. P. Handler and W. Dann, *J. Biol. Chem.*, 146, 357 (1942).
76. V. Herbert, "Drugs Effective in Megaloblastic Anemias: Vitamin B₁₂ and Folic Acid", in L. S. Goodman and A. Gilman, Eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., Macmillan, New York, 1970, pp. 1414-1423.
77. T. Sheehy, *Am. J. Clin. Nutr.*, 9, 708 (1961).
78. C. Weigand, C. Eckler, and K. K. Chen, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 44, 147 (1940).
79. T. Friedmann, T. Kmiecik, P. Keegan, and B. Sheft, *Gastroenterology*, 11, 100 (1948).
80. A. Tetreault and I. Beck, *Ann. Intern. Med.*, 45, 134 (1956).
81. D. W. Woolley, *A Study of Antimetabolites*, Wiley, New York, 1952.
82. E. Shaw, *Metabolism*, 2, 103 (1953).
83. J. C. Somogyi, "Antivitamins", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 254-275.
84. J. C. Somogyi, "Natural Toxic Substances in Food", in R. Truhaut, Ed., *Toxicology and Nutrition*, Vol. 29 in *World Review of Nutrition and Dietetics* (G. H. Vourne, Series Ed.), Karger, New York, 1978, pp. 237-254.
85. D. C. March, *Handbook: Interactions of Selected Drugs with Nutritional Status in Man*, 2nd ed., The American Dietetic Association, Chicago, 1978.
86. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 44, 16126 (1979).
87. P. C. Paul, "Proteins, Enzymes, Collagen and Gelatin", in P. C. Paul and H. H. Palmer, Eds., *Food Theory and Applications*, Wiley, New York, 1972, pp. 115-149.
88. L. E. Holt, Jr., *Curr. Ther. Res.*, 9 (Suppl.), 149 (1967).
89. A. A. Albanese, "The Protein and Amino Acid Requirements of Man", in A. A. Albanese, Ed., *Protein and Amino Acid Requirements of Mammals*, Academic, New York, 1950, pp. 116-134.
90. M. K. Horwitt, *J. Am. Dietet. Assoc.*, 34, 914 (1958).
91. S. Margen and D. H. Calloway, *Fed. Proc.*, 27, 726 (1968).
92. W. H. Martinez, "Other Antinutritional Factors of Practical Importance", in C. E. Bodwell, Ed., *Evaluation of Proteins for Humans*. AVI, Westport, Conn., 1977, pp. 137-146.
93. W. G. Jaffé, "Toxic Proteins and Peptides", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 106-129.
94. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Protein Hydrolyzates as Food Ingredients*, Bethesda, Maryland, 1978.

95. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 43, 60883 (1978).
96. A. E. Harper, "Amino Acids of Nutritional Importance", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 130—152.
97. W. L. Nyhan, Ed., *Amino Acid Metabolism and Genetic Variation*, McGraw-Hill, New York, 1967.
98. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Certain Glutamates as Food Ingredients*, Bethesda, Maryland, 1978.
99. R. Levine, "Carbohydrates", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 99—116.
100. V. N. Patwardhan and J. W. White, Jr., "Problems Associated with Particular Foods", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 477—507.
101. A. Holzel, V. Schwarz, and K. W. Sutcliffe, *Lancet*, 1, 1126 (1959).
102. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Sucrose as a Food Ingredient*, Bethesda, Maryland, 1976.
103. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Corn Sugar (Dextrose), Corn Syrup, and Invert Sugar as Food Ingredients*, Bethesda, Maryland, 1976.
104. G. W. Irving, Jr., letter to Dr. Corbin I. Miles of the Food and Drug Administration, May 23, 1979.
105. H. W. Sherp, *Science*, 173, 11 (1971).
106. J. B. Richmond, *Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention*, Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C., 1979.
107. C. M. Leevy, L. Cardi, O. Frank, R. Gellene, and H. Baker, *Am. J. Clin. Nutr.*, 17, 259 (1965).
108. C. H. Halstead, *Nutr. Rev.*, 33, 33 (1975).
109. E. R. Eichner and R. S. Hillman, *Am. J. Med.*, 50, 218 (1971).
110. J. D. Hines and D. H. Cowan, *New Engl. J. Med.*, 281, 333 (1969).
111. E. D. Palmer, *Medicine*, 33, 199 (1954).
112. C. S. Liever, *J. Am. Med. Assoc.*, 233, 1077 (1975).
113. T. B. Van Itallie, *Food Technol.*, 33 (12), 43 (1979).
114. Nutrition and Your Health, *Dietary Guidelines for Americans*, U. S. Department of Agriculture, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C., 1980.
115. R. B. Alfin-Slater and L. Aftergood, "Fats and Other Lipids", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 117—141.
116. T. P. Labuza and A. E. Sloan, *Food for Thought*, 2nd ed., AVI, Westport, Conn., 1977.
117. I. S. Scarpa, "An Introduction to the Cholesterol Problem", in I. S. Scarpa and H. C. Kiefer, Eds., *Sourcebook on Food and Nutrition*, Marquis Academic Media, Chicago, 1979, pp. 251—252.
118. A. E. Harper, *Am. J. Clin. Nutr.*, 31, 310 (1978).
119. R. W. Miller, F. R. Earle, and I. A. Wolff, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 42, 817 (1965).
120. U. S. Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs, *Dietary Goals for the United States*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1977.
121. W. B. Kannel, *J. Nutr. Educ.*, 10, 10 (1978).
122. R. Carol, *Diet Modification: Can it Reduce the Risk of Heart Disease?*, American Council on Science and Health, New York, 1980.
123. U. S. Senate, Subcommittee on Nutrition, *Heart Disease: Public Health Enemy No. 1*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. (1979).

124. K. Schwarz, "Essentiality Versus Toxicity of Metals", in S. S. Brown, Ed., *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York, 1977, pp. 42-49.
125. R. P. Hamilton, M. R. S. Fox, B. E. Fry, Jr., A. O. L. Jones, and R. M. Jacobs, *J. Food Sci.*, 44, 738 (1979).
126. O. Mickelson, M. G. Yang, and R. S. Goodhart, "Naturally Occurring Toxic Foods", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 412-433.
127. R. R. Cavalieri, "Trace Elements, Section A: Iodine", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 362-371.
128. H. Suzuki, T. Higuchi, K. Sawa, S. Ohtaki, and Y. Horiuchi, *Acta Endocrinol.*, 50, 161 (1965).
129. F. W. Clements, H. B. Gibson, and J. F. Howeler-Coy, *Lancet*, 1, 489 (1970).
130. J. Wolff, *Am. J. Med.*, 47, 101 (1969).
131. Food and Nutrition Board, *Iodine Nutriture in the United States*, National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1970.
132. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Iodine in Foods: Chemical Methodology and Sources of Iodine in the Human Diet*, Bethesda, Maryland, 1974.
133. L. H. Knott and R. C. Miller, *J. Pediatr. Surg.*, 13, 720 (1978).
134. C. V. Moore, "Iron", in R. S. Goodhart and M. E. Shils, Eds., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, pp. 297-323.
135. R. W. Charlton and T. H. Bothwell, "Hemochromatosis: Dietary and Genetic Aspects", in E. B. Brown and C. V. Moore, Eds., *Progress in Hematology*, Vol. V., Grune and Stratton, New York, 1966, pp. 298-303.
136. R. A. MacDonald, B. J. P. Becker, and G. S. Pickett, *Arch. Intern. Med.*, 3, 315 (1963).
137. Editors, *Nutr. Today*, 13 (1), 6 (1978).
138. J. Waddell, H. F. Sassoon, K. D. Fisher, and C. J. Carr, *A Review of the Significance of Dietary Iron on Iron Storage Phenomena*, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1972.
139. J. Waddell, *The Bioavailability of Iron Sources and Their Utilization in Food Enrichment*, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1972.
140. C. F. Whitten and A. J. Brough, *Clin. Toxicol.*, 4, 585 (1971).
141. G. K. Davis, "Iron", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity, and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 27-28.
142. E. J. Underwood, *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 4th ed., Academic, New York, 1977.
143. A. S. Prasad, *Zinc in Human Nutrition*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1979.
144. "Outbreaks of Food Poisoning Due to Zinc, 1942-1956", U. K. Ministry of Health Laboratory, *Serv. Mon. Bull.*, July (1957).
145. G. Lawrence, *Br. Med. J.*, 1, 582 (1958).
146. B. L. O'Dell, "Zinc", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 34-35.
147. M. R. S. Fox, R. P. Hamilton, A. O. L. Jones, B. E. Fry, Jr., R. M. Jacobs, and J. W. Jones, *Fed. Proc.*, 37, 324 (1978) (abstract).
148. M. R. S. Fox, R. P. Hamilton, A. O. L. Jones, B. E. Fry, Jr. and R. M. Jacobs, *Abstr. XI Internat. Congr. Nutr.*, 140 (1978) (abstr.).
149. C. H. Hill, "Copper", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, pp. 29-30.
150. P. O. Nicholas, *Lancet*, 11, 40 (1968).

151. C. H. Paine, *Lancet*, 11, 520 (1968).
152. I. H. Scheinberg and I. Sternlieb, *Annu. Rev. Med.*, 16, 119 (1965).
153. H. G. Petering, *Environ. Health Perspect.*, 25, 141 (1978).
154. New York Academy of Medicine Committee on Public Health Relations: Report on Fluoridation of Water Supplies, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 28, 175 (1952).
155. N. C. Leone, *Arch. Indust. Health*, 21, 324 (1960).
156. J. Jowsey, B. L. Riggs, P. J. Kelley, and D. L. Hoffman, *Am. J. Med.*, 53, 43 (1972).
157. National Research Council, *Fluorides*, National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1971.
158. H. C. Hodge and F. A. Smith, "Biological Effects of Inorganic Fluorides", in J. H. Simons, Ed., *Fluorine Chemistry*, Vol. IV, Academic, New York, 1965, pp. 247-256.
159. R. H. Hartman, G. Matrone, and G. H. Wise, *J. Nutr.*, 57, 429 (1955).
160. A. B. R. Thompson and L. S. Valberg, *Am. J. Physiol.*, 223, 1327 (1972).
161. G. C. Cotzias, *Physiol. Rev.*, 38, 503 (1958).
162. G. K. Davis, "Manganese Interactions with Other Elements", in National Nutrition Consortium, *Vitamin-Mineral Safety, Toxicity and Misuse*, American Dietetic Association, Chicago, 1978, p. 33.
163. Editors, *Nutr. Rev.*, 26, 173 (1968).
164. C. S. Alexander, *Ann. Intern. Med.*, 70, 411 (1969).
165. H. T. Grinvalsky and D. M. Fitch, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 156, 544 (1969).
166. I. Rosenfeld and D. A. Beath, *Selenium: Geobotany, Biochemistry, Toxicity and Nutrition*, Academic, New York, 1964.
167. J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, and W. G. Hoekstra, *Science*, 179, 588 (1973).
168. T. Noguchi, A. H. Cantor, and M. L. Scott, *J. Nutr.*, 103, 1502 (1973).
169. O. H. Muth, Ed., *Selenium in Biomedicine*, AVI, Westport, Conn., 1967.
170. R. J. Shamberger and D. V. Frost, *Can. Med. Assoc. J.*, 100, 682 (1969).
171. K. M. Hambidge, *Am. J. Clin. Nutr.*, 27, 505 (1974).
172. R. A. Levine, D. H. P. Streten, and R. J. Doisy, *Metabolism*, 17, 114 (1968).
173. W. Mertz, *Physiol. Rev.*, 49, 163 (1969).
174. W. Mertz, "Chromium Metabolism: The Glucose Tolerance Factor", in W. Mertz and W. E. Cornatzer, Eds., *Newer Trace Elements in Nutrition*, Dekker, New York, 1971, pp. 123-153.
175. H. P. Brinton, E. S. Fraiser, and A. L. Koven, *U. S. Public Health Rep.*, 67, 835 (1952).
176. E. S. Higgins, D. A. Richert, and W. W. Westerfeld, *J. Nutr.*, 59, 539 (1956).
177. J. B. Nielsens, F. M. Strong, and C. A. Elvehjem, *J. Biol. Chem.*, 172, 431 (1948).
178. R. Hill, *Br. Vet. J.*, 133, 365 (1977).
179. V. V. Kovalskii, G. A. Yarovaya, and D. M. Shmavonyan, *Zh. Obshch. Biol.*, 22, 179 (1961); *Biol. Abstr.*, 40, 9498 (1962).
180. W. Layton and J. M. Sutherland, *Med. J. Aust.*, 1, 73 (1975).
181. I. H. Tipton, P. I. Stewart, and P. I. Martin, *Health Phys.*, 12, 1683 (1966).
182. A. L. Forbes, "Dietary Trends and Nutrient Status", presented at "Food Update '79", Food and Drug Law Institute, Washington, D. C., 1979.
183. G. B. Gori, *Food Technol.*, 33 (12), 48 (1979).
184. *Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer*, Caslon Press, Stockholm, 1978.

185. National Cancer Institute, "Cancer — A Social Disease?", *Proceedings of the Eighteenth Meeting Interagency Collaborative Group on Environmental Carcinogenesis*, Washington, D. C., 1975.

186. F. Coulston, Ed., *Regulatory Aspects of Carcinogenesis and Food Additives: The Delaney Clause*, Academic, New York, 1979.

187. U. S. Senate Committee on Agriculture, Nutrition and Forestry, *Food Safety: Where Are We?* U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.

188. Report of the Task Force on the Evidence Relating Six Dietary Factors to the Nation's Health, *Am. J. Clin. Nutr.*, 32, 2621 (1979).

189. F. J. Stare and E. M. Whelan, *Eat OK, Feel OK!*, Christopher, N. Quincy, Mass., 1978.

190. American Medical Association, statement submitted to U. S. Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs Re: Dietary Goals for the United States, Chicago, 1977.

191. R. Passmore, D. F. Hollingsworth, and J. Robertson, *Nutr. Today*, 14 (5), 23 (1979).

192. A. E. Harper, *Nutr. Today*, 14 (5), 23 (1979).

193. E. M. Nelson, *J. Am. Dietet. Assoc.*, 30 948 (1964).

194. S. T. Coulter and E. L. Thomas, *J. Agr. Food Chem.*, 16 (2), 158 (1968).

195. C. Le Bovit, *J. Agr. Food Chem.*, 16 (2), 153 (1968).

196. M. W. Lamb and M. L. Harden, *The Meaning of Nutrition*, Pergamon Bio-Medical, New York, 1973.

197. National Academy of Sciences, Council on Foods and Nutrition, *J. Am. Med. Assoc.*, 325 (9), 116 (1973).

198. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 45, 6314 (1980).

199. W. J. Darby, *Nutr. Rev.*, 36 (3), 65 (1978).

Глава 4. ОПАСНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ЗАГРЯЗНЕНИЯМИ ИЗ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

(А. К. Монро, С. М. Шарбоно)

Среди многих химических веществ, воздействию которых подвергается организм человека, включая вещества, добавляемые искусственно или входящие в естественный состав пищевых продуктов, находится группа соединений, определяемых как загрязнения из окружающей среды. Они, вероятно, представляют наибольшую потенциальную опасность для здоровья. Вспышки заболеваний из-за поглощения некоторых химических веществ, иногда охватывающие большое количество людей, являются ярким доказательством такой угрозы для здоровья человека.

Эта группа соединений включает большое количество различных по химической структуре веществ, однако все загрязнения из окружающей среды могут быть разделены на два больших химических класса: микроэлементы и металлоорганические соединения; органические вещества, причем самыми важными среди последних являются галогенизированные ароматические углеводороды.

При рассмотрении опасности, представляемой загрязнениями из окружающей среды, необходимо учитывать их общие характеристики. Например, несмотря на широкое различие в химической структуре, они обладают определенными общими физическими свойствами, которые увеличивают их потенциальную опасность для человека. Загрязнения из окружающей среды химически устойчивы. Кроме того, они способны накапливаться в пищевых продуктах, особенно в рыбе. Характеристики, которые превращают их в действительную опасность, — это малая интенсивность удаления и обмена, в результате чего они накапливаются в тканях. Наконец, токсичность этих веществ для высших млекопитающих обычно выше, чем для видов более низкого филогенетического порядка. Например, рыбы, тюлени и ракообразные могут переносить более высокое содержание ртути и мышьяка в тканях, чем человек.

Химические вещества, попадающие в окружающую среду и обладающие одним или несколькими из этих свойств, потенциально вредны для здоровья человека. Хотя не каждое загрязнение из окружающей среды характеризуется всеми этими свойствами, существует удивительное подобие между этими веществами, в результате чего любое ароматическое галогенопроизводное или металлоорганическое соединение с этими свойствами, обнаруживаемое в окружающей среде, должно рассматриваться с подозрением.

Значение загрязнений из окружающей среды для безопасности питания раскрыто в отчете Управления технологической оценки ОТА за 1979 г., подготовленном по просьбе Комитета палаты представителей по торговле между штатами и внешней торговле [1]. В обзоре о состоянии этого вопроса в 50 штатах и по данным 10 федеральных агентств ОТА обнаружило 243 случая заболевания в связи с загрязнением пищевых продуктов в период с 1968 по 1978 г. Были затронуты все районы США и все категории пищевых продуктов. Основные случаи включают загрязнение реки Гудзон полихлордифенилом (ПХД), загрязнение кормов для скота в штате Мичиган полибромдифенилом (ПБД) и загрязнение реки Джеймс в штате Вирджиния кепеном. Причинами других случаев были дильдрин, ртуть, пентахлорфенол, пентахлорнитробензол (ПХНБ), пиклорам, хлордан, дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), токсафен, паратион, диазинон и пестициды (суммарно). Впоследствии стало известно, что повреждение в оборудовании привело к загрязнению животного жира ПХД на мясокомбинате в штате Монтана, в результате чего последовало загрязнение корма в 10 штатах и были испорчены сотни тысяч фунтов пищевых продуктов в 17 штатах.

Загрязнения из окружающей среды поступают в пищевые продукты из двух главных источников. Первым и основным из них является промышленный сброс химических отходов в окру-

жающую среду, в особенности в реки. В небольшом количестве других случаев пищевые продукты могут быть загрязнены в результате неправильного использования химических веществ или из-за незнания возможности накопления некоторых химических веществ в пищевой цепи. Вторым важным источником загрязнения пищевых продуктов является высвобождение загрязнений из естественных источников, например, из геологических формаций.

В данной главе рассматриваются общие принципы, которые должны учитываться при оценке влияния загрязнений из окружающей среды в пищевых продуктах на здоровье человека. Для облегчения изложения сначала рассматриваются источники загрязнений, затем анализируются промышленные и естественные загрязнения, а также способы их попадания в пищевые продукты. В последней части главы рассматриваются вопросы токсикологии и обмена основных загрязнений. Особое внимание уделяется влиянию токсичных загрязнений из окружающей среды на новорожденных. В конце главы даны меры контроля и безопасности.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Большинство загрязнений пищевых продуктов промышленного происхождения — это сложные органические вещества, которые представляют собой конечные или побочные продукты промышленных химических процессов. В некоторых случаях загрязнение может быть примесью в конечном продукте, которая попадает в него в процессе производства. В других случаях неорганическое или металлоорганическое вещество высвобождается в результате деятельности человека и загрязняет пищевой продукт.

Сложный характер вопроса о промышленных загрязнениях обусловлен множеством участвующих веществ. В первом списке химических веществ, попадающих под действие Акта о контроле за токсичными веществами, составленном Агентством по охране окружающей среды (EPA), находится 43 000 химических веществ [2]. В большинстве случаев эти вещества не представляют угрозы для безопасности пищевых продуктов, но случаи с ПХД и ПБД указывают на возможность такой опасности. В табл. 14 даны источники некоторых основных загрязнений промышленного происхождения, которые загрязняют пищевые продукты. Они были выбраны из-за существующего беспокойства по поводу возможности отрицательного действия на организм человека.

По определенным причинам, которые будут рассматриваться позднее, не все пищевые продукты загрязняются в одинаковой степени; поэтому в табл. 14 указаны только наиболее загрязняемые продукты. Каждое перечисленное загрязнение

Таблица 14

Химическое вещество	Источник	Загрязняемый продукт
Полихлордифенилы	Электротехническая промышленность	Рыба [3], женское молоко [4—6]
Диоксины	Примеси в полихлорфенолах (ПХФ) и некоторых других хлорфенолах	Рыба [7], коровье молоко [8] говяжий жир [9]
Пентахлорфенол	Консервант древесины	Различные продукты [10, 11]
Дибензофураны	Примеси в ПХФ и ПХД	Рыба [12]
Гексахлорбензол	Фунгициды, промышленные побочные продукты	Животный жир [6], молочные продукты [13, 14], женское молоко [15—17]
Мирекс	Пестицид	Рыба [18, 19], съедобные млекопитающие [20], женское молоко [21]
ДДТ и сходные галогенизированные углеводороды	Пестициды	Рыба [22], женское молоко [16]
Алкильные соединения ртути	Производство хлора и едкого натра, ацетальдегида, средств обработки семян	Рыба [23, 24]
Свинец	Автомобильные выхлопные газы, процесс сгорания угля, производство свинца, процессы пайки швов в консервных банках, глиняная посуда, покрытая свинцовой глазурью	Зерновые [25], овощи [26], консервированное молоко [27], консервированная рыба [28], кислые продукты [29]
Кадмий	Осадки в канализации, процессы плавки	Зерновые и овощи [3], мясные продукты на фермах [31]
Мышьяк	Процессы плавки	Молоко [32], овощи [33], фрукты [34]
Олово	Консервная промышленность	Консервированные продукты [35]

кратко анализируется в последующем тексте. Представлен обзор случая загрязнения ПБД в штате Мичиган. Это был местный случай, но он отлично иллюстрирует серьезную опасность случайного загрязнения.

Полихлордифенилы

Полихлордифенилы, синтезированные в 1881 г., представляют собой сложную смесь хлорированных изомеров дифенила [3, 36]. В США и Канаде ПХД продаются под торговым названием «Арохлор» и используются главным образом в качестве диэлектриков в электротехнической промышленности. Основным источником загрязнения окружающей среды является разрушение старых трансформаторов, конденсаторов и подобных при-

боров в местах их захоронения в земле с последующей утечкой их содержимого в почву и грунтовые воды [37]. Другим источником ПХД в пищевых продуктах являются упаковочные материалы, изготовленные из переработанной бумаги, содержащей ПХД [38].

Было выдвинуто предположение, что сильно загрязненные донные осадки в канализационной сети и воды, куда они сбрасываются, могут образовать источник непрерывного высвобождения ПХД [39]. Лоуренс и Тозин [40] показали, что концентрация ПХД в образцах осадков в канализационной сети в шести городах штата Онтарио была сравнима с результатами анализа, сделанного двумя годами ранее, несмотря на внедрение строгих ограничений в 1971 г.

Несмотря на усилия по предотвращению промышленного сброса ПХД, последние исследования по загрязнению озера Мичиган ПХД показали, что этот вопрос все еще остается острой проблемой. Результаты трехлетнего наблюдения за двумя видами рыбы в озере Мичиган, проведенного лабораторией рыбного хозяйства и живой природы, показали, что содержание ПХД в озерной форели повысилось [41].

Морская рыба в водах США редко содержит ПХД, а в Японии это частое явление. Основным источником ПХД в диете США является пресноводная, а не морская рыба [42].

С точки зрения общей экспозиции Елинек и Корнелюссен [43] сообщают, что расчетный прием ПХД в США снизился с 1971 г., так как содержание ПХД в значительной степени уменьшилось во всех пищевых продуктах, за исключением рыбы. Содержание ПХД в пресноводной рыбе остается серьезной проблемой, причем это содержание увеличилось в некоторых районах из-за дополнительного сброса в озера и реки. В частности, рыба из некоторых частей Великих Озер и реки Гудзон постоянно отличается содержанием более 5 частей на миллион ПХД, и государственные службы в этих районах вынуждены ограничивать рыбную ловлю и издавать официальные предупреждения. Двустворчатые моллюски и устрицы с атлантического побережья обычно не содержат значительного количества ПХД, однако определенные водные животные, имеющие панцирь, могут быть заражены. Например, FDA сообщило в отчете за 1979 г., что в некоторых районах порта Нью-Бедфорда в омарах выявлено содержание ПХД на уровне 68 частей на миллион [44].

В связи с широким распространением в окружающей среде устойчивые ПХД должны находиться под наблюдением в течение длительного времени. Существует вероятность увеличения их содержания в окружающей среде, по крайней мере, в некоторых районах. Примером такой опасности служит загрязнение животного жира от поврежденного трансформатора в штате Монтана и умышленный сброс отработанной трансформаторной

жидкости вдоль шоссе в Северной Каролине. Последние исследования указывают на то, что кулинарная обработка рыбы может в значительной степени снизить содержание ПХД, дильдрина и ДДТ в ней.

Содержание ПХД уменьшилось с 26 до 70 %, дильдрин — с 25 до 57 %, и соединений ДДТ — с 30 до 57 %. Наибольшее снижение содержания наблюдалось в жареном филе и цельных кусках, жареных без кожи [45].

Диоксины

В последние годы растет беспокойство относительно присутствия микроколичеств диоксина в некоторых гербицидных и других химических соединениях. Микроколичества изомера 2,3,7,8-тетрахлор-р-диоксина, который является наиболее токсичной формой, были обнаружены в некоторых промышленных соединениях 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4,5-Т) [46] и 2,4,5-трихлорфенола [47]. Этот изомер не обнаруживается в 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4-D) и не образуется в ней в ходе реакции синтеза 2,4-D. Другие изомеры диоксинов были обнаружены в промышленных соединениях пентахлорфенола [48, 49].

Ограниченные данные, имеющиеся о молочном скоте и рыбе, указывают на присутствие диоксинов, по крайней мере, в некоторых пищевых продуктах в количествах нескольких частей на триллион. Однако частота такого присутствия еще не изучена полностью.

Присутствие 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксина (ТХДД) отмечалось в коровьем молоке в Севезо в Италии, где произошла утечка ТХДД с химического предприятия, в результате был загрязнен окружающий район. Максимальное содержание ТХДД (7 частей на миллиард) было обнаружено в образцах, собранных на фермах вблизи этого химического предприятия. Кроме того, повышенное количество ТХДД отмечалось у коров, которые находились на далеком расстоянии от указанного предприятия, но корм для которых поступил из зараженного района [8].

Анализ говяжьего жира скота, который пасли на лугах, обработанных 2,4,5-Т, показал, что в одном из 85 образцов уровень ТХДД составлял 60, в двух — 20, а в пяти он был от 5 до 10 частей на триллион [9].

Пентахлорфенол

Пентахлорфенол (ПХФ) — это исключительно эффективный пестицид и консервант древесины. Ежегодное его производство в США равно примерно 20 865 т [50], а мировое производство превышает 90 720 т. Около 80 % этого количества используется

для консервации древесины. В отличие от многих загрязнений, пентахлорфенол неустойчив во внешней среде, и потому его количество в пищевых продуктах незначительно и имеет небольшое токсикологическое значение, за исключением случаев неправильного использования. Большое беспокойство вызывает присутствие токсичных изомеров ряда диоксина в промышленном ПХФ. Большинство соединений ПХФ содержат некоторое количество диоксина, в основном гекса-, гепта- и октаизомеров [48].

Полихлордибензофураны

Полихлордибензофураны (ПХДФ) обнаружены в различных полихлордифенилах [51] и в пентахлорфеноле [52]. Исследования показали присутствие ПХДФ в золе уноса из муниципальных мусоросжигательных печей [53]. Кроме того, исследования показали, что пиролиз технических смесей ПХД может давать до 60 изомеров ПХДФ, одним из главных компонентов которых является 2,3,7,8-ХДФ [54]. Поэтому бесконтрольное сжигание ПХД может стать значительным источником ПХДФ. Полихлордибензофураны были обнаружены в последнее время в рыбе рек Огайо, Гудзона и Коннектикута, а также озера Мичиган в количестве нескольких частей на миллиард или больше [12]. Исследования токсичности ПХДФ показали токсические эффекты, подобные действию дибензодиоксина [55].

Гексахлорбензол

Гексахлорбензол (ГХБ) — это фунгицид, который используется в основном для борьбы с головней в семенах зерновых культур. Этот фунгицид считался причиной массового отравления в Турции в результате употребления обработанной фунгицидом пшеницы [56]. В последние годы во многих странах его применение для обработки семян сократилось или прекратилось полностью. В настоящее время производство пентахлорфенола является главным источником загрязнения гексахлорбензолом окружающей среды [57]. В пищевых продуктах его содержание невысоко, по крайней мере, в Северной Америке и токсикологическое значение ограничено [58].

Мирекс

Хлорированный инсектицид, который используется для борьбы с муравьями Рихтера (*Solenopsis* sp.), — мирекс применяется также в качестве средства огнетушения под названием «Дехлорон». Мирекс структурно относится к кепонам (хлордерон). Он исключительно устойчив в окружающей среде и об-

наруживается в жировой ткани у лиц, проживающих на значительном расстоянии от места его использования или производства [59]. Он широко распространен в окружающей среде [60] и легко аккумулируется в пищевой цепи.

Дихлордифенилтрихлорэтан

Некоторые химически сходные хлорированные углеводородные инсектициды, включая соединения ДДТ (состоящие в основном из дихлордифенилтрихлорэтана), представляют собой устойчивые загрязнения окружающей среды. Соединения ДДТ широко использовались в США в качестве пестицидов до запрета на их применение, введенного в действие в 1973 г. В 1963 г. производство ДДТ достигло 80 000 т и было зарегистрировано более 300 различных товаров, в которых одним из компонентов был ДДТ [61]. После введения запрета на его использование наблюдалось значительное снижение его содержания в окружающей среде, если судить по его содержанию в рыбе и молочных продуктах [58]. Однако ДДТ и его метаболиты все еще находятся в значительном количестве в молоке некоторых кормящих женщин [16].

Ртуть

Использование ртутных соединений в синтезе хлора, едкого натра и ацетальдегида привело к значительному загрязнению окружающей среды. Ниже подробно рассматривается вопрос о том, что и неорганические соединения ртути и элементарная ртуть в водной среде легко переходят в более токсичные алкильные формы. Все животные и растительные ткани содержат, по крайней мере, микроколичества ртути, так как все живые организмы способны накапливать ртуть.

До введения правил, запрещающих сброс ртути в окружающую среду, значительное ее количество сбрасывалось в водную среду, в результате чего произошло загрязнение рыбы и окружающей среды [62], что привело к некоторым случаям неврологических заболеваний среди людей из-за употребления загрязненной рыбы [24]. Алкильные соединения ртути также широко использовались для обработки семян, а употребление семян, обработанных ртутью, привело к многочисленным случаям заболеваний и смерти [25]. В последние годы такое использование ртути было запрещено. После введения запрета на сброс ртутных соединений в окружающую среду [62] содержание ртути в рыбе, которая вылавливалась в ранее загрязненных водах, значительно сократилось [63].

Свинец

Проблема действия свинца на здоровье человека существует с незапамятных времен. Естественное присутствие свинца в почве и воде привело к его наличию во всех живых организмах. Дополнительное количество свинца попадает в пищевые продукты из загрязненной окружающей среды и при обработке продуктов с участием свинца. Добавление свинцовых соединений к бензину в качестве антидетонаторов привело к значительному выбросу свинца в окружающую среду, в особенности вблизи шоссе. Загрязнение окружающей среды происходит при выплавке свинца и при сбросе вод из рудников. Пестициды, содержащие свинец, могут непосредственно увеличить содержание свинца во фруктах и овощах, а при достаточно длительном таком использовании пестицидов свинец поступает в продукты непосредственно из загрязненной почвы. К счастью, однако, содержание свинца во фруктах и овощах, поступающих в торговую сеть, довольно низкое [26, 64] и имеет ограниченное токсикологическое значение.

При обработке продуктов основным источником свинца является жестяная банка, которая используется для упаковки от 10 до 15 % продуктов в США. Свинец попадает в продукт из свинцового припоя в швах банки. FDA определяет, что около 20 % свинца в ежедневном рационе людей (кроме детей до 1 года) поступает из консервированных продуктов, в том числе от 13 до 14 % из припоя, а остальные 6—7 % — из самого продукта [64]. Позднее было показано, что до 99,5 % свинца в тунце, консервированном в банках со свинцовым припоем, поступает из припоя [28]. Использование свинцового припоя в швах банок и для закрытия выпускных отверстий было причиной присутствия свинца в консервированных (сгущенных) молочных продуктах [27]. В последнее время с внедрением новых методов пайки и закатки банок содержание свинца в этих продуктах уменьшается. Присутствие свинца в консервированном молоке вызывает беспокойство, так как многие новорожденные и дети потребляют этот продукт в большом количестве.

Питьевая вода, употребляемая непосредственно и используемая для обработки продуктов, также как и атмосферный свинец способствует увеличению поглощения свинца. В дополнение к усилиям FDA по контролю содержания свинца в пищевых продуктах, Агентство по охране окружающей среды (EPA) также принимает меры по ограничению содержания свинца в воздухе и воде [65].

Кадмий

Одним из источников кадмия являются шахты. В Японии [66] отходы, содержащие кадмий, были сброшены из шахты в реку Какехаши, вода которой затем использовалась для оро-

шения рисовых полей. Анализ содержания кадмия в рисе, почве рисовых полей и в речной воде, осуществленный в 1974 г., показал, что были загрязнены 23 деревни. Содержание кадмия в рисе было от 0,19 до 0,69 частей на миллион, тогда как содержание кадмия в рисе в незагрязненных районах всегда было менее 0,2 части на миллион [66].

В последнее время было показано, что увеличение использования стоков с повышенным содержанием кадмия может привести к повышению содержания кадмия в овощах, а также в тканях сельскохозяйственных животных [67].

Мышьяк

Как и кадмий, мышьяк загрязняет пищевые продукты и воду в результате сброса из шахт [32, 33]. Кроме этих локальных сильных загрязнений поступление мышьяка из других источников обычно незначительно. Соединения, содержащие мышьяк, могут использоваться в качестве инсектицидов при выращивании определенных фруктов [34]. Воздействие мышьяка, поступающего из этого источника, незначительно, если пестициды применяются в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Олово

Основная часть олова поступает в пищевые продукты в процессе консервирования; допустимы уровни до 250 частей на миллион. Эти уровни основаны на результатах исследований организма человека, в которых желудочно-кишечные расстройства возникали при употреблении продуктов с более высоким содержанием олова [35]. Гамильтон и др. [68] измерили содержание различных металлов в сгущенном стерилизованном молоке, используемом в детском питании. Они обнаружили, что в молоке, законсервированном в банках без внутренней лакированной поверхности, содержание олова было повышено. Концентрация олова в консервированных продуктах зависит от качества внутренней поверхности банки, типа продукта и длительности экспозиции. Содержание олова обычно было выше в томатной пасте и овощах. В последнее время Браман и Томпкинс [69], Ходж и др. [70] обнаружили присутствие метилированных форм олова, а также неорганических соединений олова в воде, воздухе и моче человека. Источником олова могут быть соединения органического олова, используемые в качестве стабилизаторов в пластмассах или для метилирования олова в биологических системах.

Полибромдифенилы

В 1973 г. средство для борьбы с огнем, содержащее полибромдифенилы (ПБД), было по ошибке отправлено в фермерские кооперативы в Мичигане в качестве добавки в корм. Эти ПБД стали частью приготовленного корма на фермах в южной части штата. К тому времени, когда связь заболевания скота с ПБД была установлена, загрязнение получило широкое распространение. Примерно 30 000 голов крупного рогатого скота (в основном молочного скота), более 1 млн. голов птицы и тысячи тонн продукта должны были быть уничтожены. В отчете управлению технологической оценки штат Мичиган определил потери от загрязнения ПБД в сумме 215 млн. долларов [1].

Когда у скота появились первые признаки заболевания, анализы крови и проб корма не указали на его причину, так как пробы не исследовались на содержание ПБД. Только через год после случайного загрязнения корма было установлено, что причиной заболевания было содержание в корме ПБД.

Если не большинство, то многие жители Мичигана подверглись действию пищевых продуктов, загрязненных в некоторой степени ПБД. Жители районов вблизи места этого происшествия в южной части штата подверглись наибольшей экспозиции. Управление здравоохранения Мичигана провело исследование женского молока на содержание ПБД и обнаружило, что 96 % женщин в южной части штата и 43 % женщин в северной части имели определенное содержание ПБД в грудном молоке [71]. Около 2000 фермерских семей в штате Мичиган получили максимальную дозу [72].

При обследовании 165 жителей карантинных ферм, осуществленном Управлением здравоохранения Мичигана, почти у половины жителей было обнаружено содержание ПБД в крови на уровне выше 0,02 части на миллион, а максимальный наблюдаемый уровень был 2,26 частей на миллион. Подобное обследование жителей некарантинных ферм выявило лишь двух лиц с содержанием ПБД в крови свыше 0,02 части на миллион [73].

Потребители и жители некарантинных ферм имели более низкие уровни ПБД, чем жители карантинных ферм, хотя семьям карантинных ферм рекомендовали не употреблять мясо и молоко от своего скота.

Было обнаружено, что содержание ПБД в сыворотке зависело от экспозиции.

Вольф и др. [74] исследовали содержание ПБД в сыворотке, полученной при анализе крови потребителей и служащих Мичиганской химической корпорации. Они обнаружили, что у маленьких детей и у живущих на фермах менее одного года, содержание ПБД в сыворотке было ниже, чем у других. Хотя не наблюдалось определенной связи с возрастом, уровень

ПБД сыворотки изменялся в убывающем порядке среди молодых мужчин и женщин и соответственно пожилых мужчин и женщин.

Загрязнение корма и пищевых продуктов ПБД было в основном ограничено пределами штата Мичиган. Однако низкая концентрация ПБД была обнаружена в корме для скота в штатах Индиана и Иллинойс. Несмотря на отсутствие официального подтверждения, было обнаружено очень низкое содержание ПБД в продуктах из птицы в штатах Алабама, Айова, Миссисипи, Нью-Йорк, Техас и Висконсин [75].

— Так же как и ПХД, ПБД очень стабильны и устойчивы. В низкой концентрации они продолжают загрязнять окружающую среду штата Мичиган. Остатки полибромдифенила на пастбищах и сельскохозяйственных постройках могут продолжать воздействовать на скот на указанных фермах [1]. Управление сельского хозяйства штата Мичиган определило, что в течение последующих пяти лет для ликвидации последствий воздействия ПБД на животных потребуется от 40 до 60 млн. долларов [76].

— Отрицательные последствия воздействия ПБД на здоровье изучены не полностью. Обследование пораженных жителей штата Мичиган показало некоторое воздействие на образование лимфоцитов, а также на связь с утомляемостью, сонливостью, раздражительностью и жалобами, схожими с таковыми при артрите [1]. Последнее законченное исследование влияния ПБД на здоровье, проведенное медицинским факультетом Мичиганского университета, показало связь между экспозицией и психическим расстройством, болезнями нервной системы и органов чувств, злокачественными новообразованиями, болезнями кожи и подкожной клетчатки, инфекционными заболеваниями. Неблагоприятные последствия включали смерть плода, врожденные аномалии, нарушения в щитовидной железе, доброкачественные новообразования, новообразования молочной железы и эндокринной системы, нарушения питания и обмена. В выводах, однако, было указано, что в течение ряда лет будет существовать неуверенность относительно влияния ПБД на здоровье человека [77].

ЗАГРЯЗНЕНИЯ ИЗ ЕСТЕСТВЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Ранее отмечалось повсеместное присутствие олова в почве и воде. В табл. 15 приведены другие важнейшие загрязнения естественного происхождения. Все они появляются в результате эрозии геологических формаций или из почв с естественным высоким содержанием этих веществ.

Таблица 15

Химическое вещество	Источник	Загрязняемые продукты
Ртуть и её соли Мышьяк (различные химические формы)	Геологический »	Рыба [78] Безалкогольные напитки [79], рыба [80], пищевые добавки [81]
Селен Кадмий Олово	Селеновые почвы Геологический »	Зерновые [82] Рыба [83] » [35]

Ртуть

Установлено, что высокое содержание ртути в некоторых морских видах рыбы, а также в пелагических видах из внутренних озер, не обусловленное источником промышленного загрязнения, является исключительно результатом наличия естественных отложений киновари в пораженных районах. Содержание ртути в этих видах рыбы может приближаться к тем, которые обнаруживаются в загрязненных районах [84]. Подобное состояние было обнаружено и в отношении других естественных загрязнений.

Содержание ртути в музейных образцах морских видов, выловленных из морей 95 лет тому назад, сходно с содержанием ртути в современных видах. Миллер и др. [85] отмечают, что содержание ртути в музейных образцах тунца находится в диапазоне от 180 до 640 частей на миллиард. Эти значения сходны с содержанием ртути в современном тунце, которое равно 200—1000 частей на миллиард. Промышленная деятельность человека за последние 100 лет, таким образом, не повлияла на содержание ртути в морской рыбе. Если содержание ртути в рыбе обусловлено человеческой деятельностью, то последствия значительны, как показано в табл. 16 (в ч/млн.).

В табл. 16 указано содержание ртути в пелагических видах рыбы из трех внутренних озер Канады. Рыба из озера Болл, вода которой загрязнена из-за промышленного использования

Таблица 16

Рыба	Промышленное загрязнение ртутью (завод, производящий хлор и щелочи) Озеро Болл	Естественные источники ртути	
		Озеро Сеул	Озеро Пеликан-Поуч
Щука	2,95	0,84	0,29
Судак	2,45	0,60	0,23

Источник: G. W. McGregor, Industry Services Branch; Department of Fisheries and Environment, Canada, 1978.

ртути вблизи озера, содержит такое количество ртути, которое значительно превосходит уровень 0,5 части на миллион, указанный в руководствах Канады в качестве максимального значения для содержания ртути в рыбе (в США пределом является уровень одна часть на миллион). Промышленный источник загрязнения ртутью рыбы из озера Сеул неизвестен. Однако установлено, что определенные виды рыбы содержат ртуть на уровне несколько выше 0,5 части на миллион. Эти данные указывают на высокое естественное содержание ртути в данном районе. Повышенное содержание ртути в рыбе из этого озера является результатом наличия в этом районе геологических формаций, из которых происходит утечка ртути с последующим накоплением в пищевой цепи. В рыбе из озера Пеликан-Поуч содержание ртути значительно ниже предельного уровня, 0,5 части на миллион. Эти данные отражают содержание ртути в рыбе из внутренних водоемов.

Кадмий

Повышенное содержание кадмия (от 8,0 до 9,0 частей на миллион) наблюдалось у двух видов морских животных, имеющих панцирь: у морского гребешка и океанского гаухога. Эти образцы были получены из относительно незагрязненного района и на значительном расстоянии от любого возможного источника кадмия [86]. Подобные данные сообщаются Баллом и др. [87], которые наблюдали высокую концентрацию кадмия у морских птиц в районах на большом расстоянии от мест загрязнения окружающей среды.

Устрицы являются особенно богатым источником кадмия. Содержание этого вещества у них находится на уровне порядка 3—4 частей на миллион. В пищеварительных железах омаров, которые используются для приготовления омаровой пасты, наблюдалось содержание кадмия на уровне 2,82—16,73 части на миллион. Содержание кадмия в мышцах было менее 1 части на миллион. Значительная часть кадмия была геологического происхождения, так как самое высокое содержание наблюдалось в непромышленных районах [83].

Мышьяк

Загрязнение питьевой воды из артезианских колодцев мышьяком привело к многочисленным случаям хронической интоксикации, описанным на Тайване [88] и Нова Скотия (Канада) [89]. Источником этого мышьяка является арсенопирит, который находится в некоторых геологических формациях. Повышенный уровень мышьяка обнаруживается не только в колодезной воде, но и при коммунальном водоснабжении, например, в Антофа-

гасте (Чили). В Антофагасте многие продукты, например безалкогольные напитки, имели содержание мышьяка на уровне 0,24 части на миллион. Когда источник коммунального водоснабжения был изменен, содержание мышьяка в этих продуктах снизилось с 0,24 до 0,06 части на миллион [79].

Установлено высокое содержание мышьяка в некоторых видах морской рыбы и морских животных с панцирем [90]. Кроме того, морская растительность, например водоросли, содержит повышенную концентрацию мышьяка (от 0,7 до 142 частей на миллион в зависимости от вида и региона [90]). Пищевые добавки из бурых водорослей могут содержать до 20 частей на миллион мышьяка и вызывать интоксикацию у людей, принимавших эти добавки [91].

Олово

Данные по содержанию олова в пищевых продуктах очень малочисленны, и предпринималось незначительное количество попыток идентифицировать источники загрязнения продуктов, происходящего в естественных условиях. Такое естественное загрязнение относительно большим содержанием олова (от 2,57 до 5,43 частей на миллион) обнаружено в рыбе озера Манитоба. Вокруг озера нет крупных промышленных предприятий, в связи с чем источником считают наличие касситерита в данном регионе [35].

МЕТАБОЛИЗМ И ТОКСИКОЛОГИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ИЗ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Ранее отмечалось, что загрязнения из окружающей среды имеют различную химическую структуру, но многие из них имеют общие физические характеристики, которые увеличивают их потенциальную опасность. Важными физическими характеристиками являются их стабильность и, следовательно, стойкость в окружающей среде, а также способность к биоаккумуляции, особенно в рыбе. Кроме того, они отличаются малой интенсивностью удаления и метаболизма, в результате чего они более токсичны для высших млекопитающих, в том числе и для человека.

В данном разделе эти характеристики рассматриваются на примерах некоторых веществ, перечисленных в табл. 14 и 15. Нецелесообразно приводить всю литературу по токсикологии загрязнений из окружающей среды, но даны ссылки на подробные обзоры.

Полихлордифенилы

В некоторых из многочисленных обзоров литературы, посвященных острой и хронической интоксикации ПХД у животных и людей [3, 43, 91—94], токсикология ПХД рассмотрена достаточно хорошо. Поэтому в данном разделе рассматривается метаболизм и связанные с ним свойства ПХД. Токсичность ПХД кратко рассматривается в сравнении с другими галогенизированными углеводородами.

Способность загрязнений из окружающей среды к концентрации в пищевой цепи является избирательной, она ограничена определенными продуктами, указанными в табл. 14 и 15. Рыба накапливает ПХД до уровня, более чем в 100 000 раз превышающего имеющийся в воде [95]. В 1972 г. в Японии было обнаружено содержание ПХД более 1 части на миллион в съедобных частях 16 % морской рыбы и в 18 % пресноводной рыбы. Рыба в наиболее загрязненных местностях содержала ПХД более 3 частей на миллион [96]. В биологических материалах происходит избирательное накопление более высокохлорированных компонентов промышленных смесей.

Иенсен и др. [97] провели анализ морских организмов из прибрежных вод Швеции. Они обнаружили, что низшие гомологи ПХД метаболизируются или выделяются быстрее, чем высшие, в результате чего увеличивается содержание последних при прохождении через пищевую цепь. Обнаружено, что рыба, находящаяся на низшем и промежуточном уровнях пищевой цепи, содержит [98] меньше гексахлористых и больше тетрахлористых и пентахлористых соединений, чем виды, находящиеся на высоком трофическом уровне, например белые акулы и морские птицы. Это приводит к мысли о том, что избирательное биологическое накопление также является функцией животных [99]. Типичный остаток ПХД из рыбы больше напоминает смесь «Арохлора» 1254, чем любой другой «Арохлор» [98].

Отношение содержания остатка в пищевых продуктах к содержанию его в корме животных максимально у ПХД со степенью хлорирования 54 % [100]. Содержание вещества в молоке примерно в 4 раза превышает его содержание в коровьем корме [101]. Содержание остатка в яйцах кур примерно равно содержанию в корме, тогда как содержание остатка в тканях организма (жировой основе) примерно в 6 раз превышает его уровень в корме [102]. Отношение содержания остатка в продуктах и тканях к поглощенному количеству ниже для ПХД со степенью хлорирования более 54 %. Эти наблюдения приводят к заключению, что высокохлорированные ПХД меньше всасываются из желудочно-кишечного тракта [103]. Полихлордифенилы с четырьмя или еще большим количеством атомов хлора редко накапливаются в продуктах животного происхождения, если корм животных содержит менее 0,5 части на миллион ПХД

[103]. Полихлордифенилы не выделяются в достаточной степени до превращения в более полярные соединения, поэтому ПХД длительное время содержится в коже и жировой ткани [104].

Период полураспада 2, 4, 5, 2', 4', 5'-гексахлордифенила приближается к бесконечности [104]. Этот особый гексахлордифенил отличается максимальной среди всех ПХД концентрацией в жировой ткани у населения Швеции [105]. Эти наблюдения были подтверждены при исследованиях на животных. Изучение гомологов одного ПХД с различной степенью хлорирования показало, что гомологи с пятью или меньшим количеством атомов хлора легче метаболизируются и выделяются, чем ПХД с более высокой степенью хлорирования. Положение замещенного хлора также влияет на задержку и выделение данного гомолога [100].

Последние работы на цыплятах [106, 107] и мышах [108] с использованием пяти симметричных изомеров гексахлордифенила показали, что существуют самостоятельные и четкие различия в токсичности изомеров. Эти различия связаны с изменениями химической структуры, например, изменение места замещения хлора влияет на липофильность соединения и его метаболизм. Гексахлористые изомеры с 4,4'-замещением быстрее накапливаются и медленнее метаболизируются. Кроме того, изомеры пентахлордифенила с 4,4'-замещением отличаются более высокой токсичностью для кур [99].

Кадмий

На биологическую аккумуляцию кадмия в съедобных растениях и его биодоступность в почвах, обработанных канализационными стоками, влияет ряд факторов, включая виды растений, pH почвы, присутствие других микроэлементов и интенсивность обработки канализационными стоками [62]. Лиственные растения, например шпинат, латук, кресс-салат и мангольд (листовая свекла), являются аккумуляторами кадмия. На основе опытов обнаружено, что концентрация кадмия на уровне 0,05 мкг/мл в растворах почвы (или в насыщенных экстрактах почвы) достаточна для того, чтобы многие сельскохозяйственные культуры накапливали кадмий до уровня, делающего растения небезопасными для потребления [109].

Подобные эксперименты проводились со скотом, которому скармливали кукурузу, выращенную на почве, обработанной канализационными стоками. Опытные участки, на которых выращивалась кукуруза, были обработаны жидкими канализационными стоками с завода по обработке отходов в Чикаго. Зерно кукурузы с опытных участков скармливалось свиньям в течение 56 дней. Это зерно содержало более высокую концентрацию питательных и токсичных элементов, но не влияло на рост свиней. Незначительные изменения в печеночных микросомаль-

ных оксидазах и красных кровяных клетках сопровождалось значительным увеличением содержания кадмия в почках и уменьшением содержания железа в печени. Свиньи, пасшиеся на этих участках, поглощали значительное количество обработанной почвы и аккумулировали кадмий в почках в более высоких концентрациях, чем свиньи, которым только скармливали кукурузу [110].

Поступление кадмия в эстуарные экосистемы и поглощение его животными зависят от многих изменяющихся условий, среди которых соленость воды имеет первостепенное значение [67]. Кнейп и Хазен [111] изучали болотные экосистемы, загрязненные кадмием. Они обнаружили, что кадмий поглощается болотными и водными растениями и животными. Хотя наблюдалось значительное повышение концентрации по сравнению с незагрязненными районами, съедобные части большинства видов рыбы не представляли опасности. Однако крабы представляют собой наибольшую опасность для человека.

Биоаккумуляция кадмия морскими организмами представляет собой потенциальную опасность для здоровья человека. Наиболее отличаются в этом моллюски из-за своего выраженного сродства к кадмию. Значительная биологическая аккумуляция кадмия наблюдается в американских омарах при концентрации кадмия в воде на уровне 0,005 части на миллион. Факторы, влияющие на концентрацию кадмия в тканях омаров, включают региональные признаки, например местность, сезонные воздействия и соленость воды. Лабораторные исследования механизма концентрации кадмия в омарах показали существование белка, связывающего кадмий, подобного металлотониону [112].

Степень опасности кадмия для человека в пищевых продуктах не изучена полностью. В обзоре Андервуда [113] отмечается, что для человека концентрация 15 частей на миллион достаточна для появления легких симптомов интоксикации кадмием (тошнота, рвота и понос). Важно отметить, что токсичность кадмия зависит от содержания цинка в пищевых продуктах. Симптомы недостатка цинка усиливаются приемом больших доз кадмия, а токсичность кадмия уменьшается при повышенном приеме цинка [113].

Мышьяк

Мышьяк, по-видимому, представляет собой проблему только в мясе, рыбе и продуктах из птицы. Содержание мышьяка в других продуктах (табл. 17) низкое и почти одинаковое [114].

Рыба — главный источник мышьяка в диете и высокая концентрация мышьяка в некоторых рыбных продуктах возникает исключительно из-за его способности накапливаться в некоторых морских животных, особенно донных видов, таких как

Таблица 17

Продукт	Содержание мышьяка, частей на миллион	
	1973 г.	1974 г.
Молочные продукты	0,003	Нет
Мясо, рыба и птица	0,020	0,059
Зерно и крупы	0,003	Нет
Картофель	0,003	Нет
Листовые овощи	T*	Нет
Бобовые	T	Нет
Корнеплоды	T	T
Садовые фрукты	Нет	T
Фрукты	T	0,017
Масла, жиры и шортенинг	T	Нет
Сахар и добавки	T	Нет
Напитки (включая воду)	Нет	Нет

* T < 0,001 части на миллион.

Источник: Jelinek and Corneliussen, Environmental Health Perspective, 19: 83—87 (1977)

длинная камбала и креветки (см. ниже). Высокое содержание мышьяка в камбале и креветках ограничивается районами с естественными геологическими источниками мышьяка [115].

Токсичность мышьяка для человека колеблется в значительных пределах из-за индивидуальной чувствительности и токсичности различных форм мышьяка. Неорганический мышьяк считается более токсичным, чем органические формы мышьяка, имеющиеся в рыбе. Последние исследования на человеке показали, что выделение неорганического мышьяка может быть выражено уравнением третьей степени, причем некоторые субъекты имеют плоский третий отрезок кривой, что указывает на постоянную задержку части дозы в организме [116]. Из-за сродства к кератину концентрация мышьяка в волосах и ногтях человека выше, чем в других тканях. Этот факт делает возможным известный анализ волос и ногтей при подозрении на отравление мышьяком [113].

Симптомы острой интоксикации при приеме мышьяка хорошо известны (тошнота, рвота, понос и боли в желудке). Симптомы хронической интоксикации включают слабость, мышечные боли и протрацию. Наблюдаются изменения кожи (пигментация и появление бородавок) и слизистых оболочек, а также периферическая нейропатия. При острой и хронической экспозиции может наступить сонливость, головная боль, спутанность сознания и судороги [113]. Кроме того, в настоящее время имеется твердое эпидемиологическое подтверждение

того, что неорганический мышьяк является канцерогеном, действующим на кожу и легкие человека [117].

Рыба	Содержание мышьяка, частей на миллион
Пресноводная	
судак	0,4
щука	0,3
корюшка	0,5
сиг	0,2
Морская придонная	
треска	2,7
палтус	4,9
камбала (нерудный регион)	2,5
камбала (рудный регион)	18,3
длинная камбала	56,4
Пелагическая	
сельдь	0,8
лосось (атлантический)	0,3
тунец (синий)	0,6
Ракообразные и моллюски	
двустворчатые моллюски	1,2
омар	5,9
гребешок	1,2
креветки	10,9

Источники: Fish Inspection Branch, Fisheries and Marine Service, Environment Canada.

Химическая форма мышьяка у разных видов морских организмов различна [118]. Куней и др. [119] идентифицировали в водорослях форму мышьяка, которая представляет собой фосфатидилтриметилмышьяковистую молочную кислоту, т. е. фосфолипид со свойствами, подобными фосфатидилхолину и фосфатидилсерину. После того как Эдмондс и др. [120] недавно идентифицировали в омарах триметиларсонийбетаин, считается, что мышьяковистый фосфолипид — это продукт разложения морских животных. Исследования человека показали, что от 71 до 77 % мышьяка, находящегося в рыбе, по-видимому, выделяется с мочой в течение 8—10 дней после употребления [121, 122]. Выделение мышьяка с фекалиями минимально. Незвестна судьба мышьяка, поступающего с рыбой, который не выделяется с мочой и фекалиями. Он может сохраняться в организме неопределенно долго, выделяться с помощью других механизмов, например с волосами или потом, или выделение происходит с мочой и фекалиями, но с такой малой интенсивностью, что это трудно обнаружить опытным путем. Дальнейшие исследования на нечеловекообразных приматах обнаружили зависящие от возраста различия в количестве мышьяка, задерживающемся в организме (табл. 18).

В этом исследовании взрослые и молодые приматы однократно получили оральную дозу 1 мг мышьяка на 1 кг массы в рыбном фарше из длинной камбалы, которая имела высокое

Таблица 18

Обезьяны	Доза мышьяка (в %), выделяемого с		
	мочой	фекалиями	всего
Взрослые	$66,6 \pm 6,1$	$10,1 \pm 3,5$	$76,7 \pm 4,0$
Молодые	$44,7 \pm 5,5$	$17,9 \pm 4,5$	$62,6 \pm 5,9$

содержание элемента. Взрослые обезьяны выделили примерно 80 % полученного мышьяка в течение 7 дней, а молодые обезьяны выделили несколько меньшее количество. Данные четко показывают, что в случае с мышьяком, полученным с рыбой, около одной трети дозы было задержано. Значение этой задержки в настоящее время исследуется в опытах с многочисленными дозами рыбы, имеющей высокое содержание мышьяка. Однако более определенному исследованию фармакодинамики и механизма токсичности «рыбного» мышьяка у млекопитающих должны предшествовать выделение и структурная идентификация формы мышьяка в рыбе.

В пресноводных озерах, загрязненных мышьяком, рыба не имела повышенного содержания мышьяка [123, 124]. В связи с этим было проведено исследование распределения, накопления и распада мышьяковистого гербицида какодиловой кислоты в водных экосистемах. Отношения биологической концентрации показывают, что какодиловая кислота не аккумулируется в значительной степени в водной среде [125]. Сходным образом измерялась концентрация мышьяка в водных беспозвоночных, макрофитах, осадках и воде озер, загрязненных мышьяком. Были рассчитаны показатели концентрации мышьяка и обнаружено, что они уменьшаются по мере повышения концентрации мышьяка в компонентах экосистемы озера [123].

Ртуть

Важность биологического метилирования для токсичности микроэлементов должным образом не изучена. За исключением метилртути, которая была глубоко исследована, имеется относительно небольшая информация о токсичности (в частности, об отдаленных последствиях) других метилированных металлов и металлоидов. На основании электрохимических характеристик микроэлементов Вуд [126] высказывается за то, чтобы такие металлы, как таллий, олово, палладий и платина, были тщательно исследованы на возможность биологического метилирования. Данные, имеющиеся относительно метилртути, подтверждают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Метилртуть является классическим примером влияния трансформаций, происходящих во внешней среде, на токсичность и фармакодинамику металлов. Например, если посмотреть на скорость выделения неорганической ртути и метилртути, обнаруживается удивительная разница. Период полувыведения двухлористой ртути из организма человека равен 40 дням, а для метилртути составляет 72 дня. Кроме того, период полувыведения метилртути, вероятно, существенно отличается у разных индивидуумов. Более длительный период полувыведения метилртути означает, что метилртуть аккумулируется в организме в большем количестве, чем хлорид ртути (II), вводимый в сопоставимой дозе в течение длительного времени. Этот факт, а также высокая чувствительность центральной нервной системы к метилртути во многом объясняют большую чувствительность человека и животных к токсическому действию метилртути по сравнению с хлоридом ртути (II) [24].

Метилированная форма ртути из-за большей растворимости в липидах легче проходит через биологические мембраны, чем неорганическая ртуть. Следовательно, метилртуть легче проходит через плаценту, в результате чего сильнее воздействует на развивающийся эмбрион и плод. На самом деле, как показано в табл. 19, концентрация метилртути в крови новорожденных вскоре после рождения значительно выше, чем у их матерей. Соотношение концентрации метилртути в крови новорожденных детей по сравнению с материнской кровью составляет от 1,3 до 2,1 в случаях длительного воздействия средней концентрации, как в Японии [127], длительного воздействия низкой концентрации, как в Канаде [128], и кратковременного воздействия высокой концентрации, как в Ираке [129]. Показано [129], что выделение метилртути у новорожденных происходит медленнее, чем у взрослых, поэтому мать выделяет метилртуть быстрее, чем плод, в связи с чем можно ожидать ненормально высокое соотношение содержания метилртути в крови новорожденного по сравнению с ее содержанием в материнской крови. Во всех случаях более высокое содержание метилртути в крови новорожденных, вероятно, обусловлено большим сродством метилртути к красным кровяным клеткам плода по сравнению со взрослыми.

Таблица 19

Концентрация ртути в крови, нг/г		Отношение концентраций (новорожденный/мать)
новорожденного	матери	
115	86	1,3 (100)
26,7	15	1,8 (101)
4220	2390	1,8 (101)
3190	1505	2,1 (102)
3190	1083	1,7 (102)

Более высокое содержание метилртути в крови плода, а также уязвимость развивающейся нервной системы для токсических воздействий позволяют предполагать, что плод *in utero* подвергается большей опасности воздействия метилртути, чем новорожденный ребенок или взрослый человек. Эта вероятность вызвала в последнее время большой интерес специалистов. Японские исследования [78] показали, что детская болезнь Минамата может наблюдаться у детей, подвергшихся действию метилртути в период внутриутробного развития, хотя у их матерей не имелось симптомов метилртутной интоксикации. Подобные данные были получены при случайном воздействии метилртути на беременных женщин в штате Нью-Мексико [130] и Ираке [129]. Все эти данные показывают, что экспозиция метилртути *in utero* может быть намного более опасна, чем после рождения ребенка или для взрослого человека.

Свинец

Токсичность других загрязнений из окружающей среды, в частности свинца, для новорожденных также вызывает в последнее время беспокойство у работников здравоохранения.

Значительное количество фактов подтверждает, что в раннем периоде жизни дети, как и детеныши животных, исключительно чувствительны к воздействию свинца. Эта очевидная повышенная чувствительность молодых организмов к интоксикации свинцом связана с отличиями в фармакокинетике свинца у детей, а также с большей чувствительностью развивающихся органов к токсическому действию этого металла. Например, установлено, что младенцы задерживают большую часть оральной дозы свинца, чем взрослые. Исследования в наших лабораториях показали, что новорожденные обезьяны задерживают от 60 до 70 % оральной дозы свинца, тогда как взрослые обезьяны задерживают около 4 %. Подобные данные получены для других видов животных [131, 132] и для людей [133, 134]. Меньшая задержка свинца взрослыми отражается в более низкой концентрации свинца в крови, даже при одинаковой с детьми экспозиции. Например, концентрация свинца в крови новорожденных обезьян, содержащихся на молочной диете, составляла от 25 до 35 мкг свинца на 1 дл цельной крови при воздействии 100 мкг свинца на 1 кг массы тела в сутки. Молодые обезьяны были отняты от груди в возрасте 28—29 нед и переведены на диету взрослых приматов. Концентрация свинца в крови снизилась до 15—20 мкг на 1 дл цельной крови, хотя доза свинца осталась постоянной на уровне 100 мкг на 1 кг массы тела в сутки [135]. Эти данные указывают на то, что изменение задержки свинца зависит от изменения диеты.

На всасывание свинца из кишечника влияют различные диетические факторы. Например, содержание в диете кальция,

фосфатов, железа, жира, белка, витаминов D и E влияет на усвоение свинца у грызунов; тип диеты (молочная диета или диета из твердых продуктов) изменяет усвоение свинца [136, 137—139].

Другие факторы, например различия в распределении свинца в организме, или изменения выделения его из организма при изменениях диеты, в настоящее время изучаются с целью объяснения токсикологического значения диеты. В этой связи установлено, что кроме различий в задержке свинца взрослыми и детьми, свинец по-разному распределяется. В табл. 20 показано, что у новорожденных обезьян отношение содержания свинца в тканях к содержанию в крови для костей и мозга было значительно выше, чем у взрослых [135]. Эти данные показывают, что у новорожденных между костями и мозгом распределяется большая часть задерживаемого свинца, чем у взрослых. Это соответствует тому факту, что основные симптомы свинцовой интоксикации у детей наблюдаются со стороны центральной нервной системы, а у взрослых — со стороны почек и печени [140, 141].

Установлено, что острый или подострый прием свинца детьми вызывает энцефалопатию, судороги и умственную отсталость [142, 143]. Повреждение развивающегося головного мозга при хроническом поступлении небольших количеств свинца довольно сложно для выявления, так как оно должно основываться на изучении поведения детей, интерпретация которого часто субъективна. Возникает также проблема соответствия контрольных и изученных объектов [144], так как на результаты могут влиять питание и социально-экономические факторы,

Т а б л и ц а 20

Ткань	Соотношение содержания свинца в тканях мозга к содержанию свинца в крови в зависимости от возраста обезьян		
	10 дней	150 дней	взрослые ¹
Кора лобных долей мозга	0,22	0,13	0,08
Кора височных долей мозга	0,22	0,13	0,07
Кора затылочных долей мозга	0,21	0,14	0,08
Мозжечок	0,20	0,11	0,05
Зрительный бугор	0,22	0,13	0,05
Гипоталамус	0,25	0,11	0,06
Мост мозга	0,25	0,15	0,06
Продолговатый мозг	0,40	0,17	0,06

¹ Различия статистически достоверны ($P < 0,01$).

возраст, пол, образование и предшествующее воздействие свинца. Некоторые исследователи обнаружили, что интоксикация свинцом влияет не только на общий интеллект, но и на зрительное восприятие и двигательные реакции [145—149]. Противоречивые результаты были получены даже при обследовании одной и той же группы детей [150, 151].

В 1972 г. Всемирная организация здравоохранения [152] создала комитет экспертов для оценки проблемы свинца. Комитет установил, что допустимый еженедельный прием свинца составляет 3 мг на человека или около 7 мкг свинца на 1 кг массы тела. Эти значения были основаны на данных о токсичности для взрослых людей и на предположении, что поглощается только 10 % принятого орально свинца. Комитет отметил, что эта величина не относится к грудным и маленьким детям, так как неизвестна степень повышенного риска для этой группы, в связи с чем для них не могли быть установлены уровни приема. Это привело к возникновению серьезной проблемы для тех, кто занимается вопросами допустимого содержания свинца в детском питании, особенно в цельном молоке и консервированных молочных продуктах.

В 1975 г. Отдел защиты здоровья (НРВ), используя данные канадского обследования питания 275 детей, осуществил исследование с целью дальнейшего изучения степени риска для младенцев и маленьких детей. Цель исследования заключалась в том, чтобы определить количество грудных детей в Канаде, которые получают целиком или часть молока из консервированных продуктов; величину приема свинца грудными детьми в Канаде, потребляющими молочные продукты; процент грудных детей с ежедневным приемом свинца в количестве, превышающем величину, определенную ВОЗ для взрослых.

В табл. 21 приведено количество грудных детей в Канаде, которые получают молоко из консервированных молочных продуктов. 60 % других детей получали порошковое или 2 %-ное жидкое молоко. Ежедневный прием детьми свинца из жидкого и консервированного сгущенного стерилизованного молока был вычислен, основываясь на содержании свинца в молоке и потреблении 150 мл молока на 1 кг массы тела в сутки. Результаты показали, что дети, употреблявшие консервированное молоко, принимали больше свинца, чем дети, питавшиеся цельным молоком. Кроме того, стало очевидно, что значительная часть детей получала свинца больше рекомендуемой ВОЗ величины приема для взрослых. Эти данные показывают, что необходимо принять все меры к тому, чтобы снизить содержание свинца в детском питании до минимального технологически возможного уровня.

Признавая необходимость объединенного подхода к проблеме снижения приема олова, в особенности грудными и маленькими детьми, контрольные органы США согласились коор-

Таблица 21*

Возраст	Часть детей, получающая молоко полностью из консервированных продуктов	Часть детей, получающая молоко (полностью или частично) из консервированных продуктов
0—1 год	0,25	0,29
0—5 мес	0,37	0,44
6—11 мес	0,15	0,17

На основе обследования питания в Канаде. Данные по диете.

Источник: Kirkpatrick and Sandi, Bureau of Chemical Safety Health Protection Branch.

динировать свои программы. Агентство по охране окружающей среды (EPA) установило в качестве предельной допустимой концентрации свинца в питьевой воде, а также в воде, используемой для приготовления пищи, 50 мкг/л [153]. EPA также ввело национальный стандарт на качество воздуха в окружающей среде со среднемесячным содержанием свинца на уровне 1,5 мкг/м³ [65]. Позже FDA опубликовало Предварительную записку о предлагаемых правилах относительно содержания свинца в пищевых продуктах [64]. Управление профессиональной безопасности и здоровья (OSHA) установило стандарт на воздействие свинца в профессиональных условиях на уровне 50 мкг/м³ воздуха в течение 8 ч [154]. Комиссия по безопасности потребительских товаров издала ограничение по содержанию свинца в окраске и поверхностном покрытии игрушек и мебели на уровне 0,06 % [155].

В своем сообщении FDA объявило о намерении установить в качестве первого шага уровень содержания свинца в сгущенном стерилизованном молоке, а затем установить уровни содержания свинца в консервированном детском питании, консервированном детском фруктовом и овощном соках и детском питании в стеклянной упаковке. Эти планы основаны на первоначальной цели снизить, по крайней мере, на 50 % поступление свинца из консервных банок, запаянных свинцом, в течение ближайших пяти лет. Конечной целью является снижение приема свинца из всех источников (воздуха, воды и пищевых продуктов) до менее чем 100 мкг в сутки детьми в возрасте от 1 до 5 лет [64].

Галогенизированные углеводороды

В отличие от неорганических соединений многие устойчивые органические загрязнения проявляют сродство к жировым тканям. Величина этого сродства может быть определена из коэффициента разделения этих материалов в *n*-октанол-водной смеси. Нили и др. [156] показали, что алифатические галоид-производные вещества с короткими цепями менее устойчивы

Таблица 22

Соединение	Содержание галогенизированных углеводов, мг/кг				
	в цельном молоке		Прием		ДСП*
	среднее	максимальное	среднее	максимальное	
ПХД (арохлор 1260)	12	68	1,8	10,2	1**
ГХБ (гексахлорбензол)	2	21	0,3	3,2	0,6
Гептахлорэпоксид	1	3	0,15	0,45	0,5
Оксихлордан	1	2	0,3	0,6	1
Транс-нонахлор	1	2			
Дильдрин	2	6	0,3	0,9	0,1
ДДТ (дихлордифенилтри- хлорэтан)	44	213	6,6	32,2	5

* ДСП, допустимый суточный прием, установлен Всемирной организацией здравоохранения.

** Канадский временный ДСП.

Источник: Health Protection Branch

в течение длительного времени в жировой ткани организма, чем более сложные соединения ароматического ряда. Это не означает, что первые менее токсичны, так как многие вещества с короткой цепью, а также некоторые вещества ароматического ряда канцерогенны для животных [157]. Вообще в группу канцерогенов входят соединения с прямой и разветвленной цепью и циклические галогенизированные соединения.

Воздействие галогенизированных веществ с короткой цепью незначительно по сравнению с широко распространенным постоянным воздействием более сложных ароматических веществ, которые устойчивы в окружающей среде, медленно удаляются из организма и накапливаются в жировой ткани. В настоящее время растет беспокойство по поводу присутствия этих веществ в жире грудного молока. Хорошо известно, что при лактации мобилизуется жир организма с сопутствующим выделением этих веществ в молочный жир. В табл. 22 прием грудными детьми некоторых галогенизированных углеводов сравнивается с современным допустимым суточным приемом (ДСП) для взрослых. Данные о приеме этих химических веществ вычислены на основе ежедневного употребления 150 мл цельного молока на 1 кг массы тела. Во многих случаях величина приема очень близка к ДСП, а в некоторых случаях превышает ее.

После введения указанных ограничений на применение галогенизированных углеводородных пестицидов содержание большинства этих веществ в женском молоке, вероятно, снизится. Это относится в особенности к ДДТ и его основным метаболитам.

там, содержание которых значительно уменьшилось с 1967 г. до настоящего времени (см. ниже).

Дети в возрасте 1 мес	% ДСП
1967 г.	486
1970 г.	272
1975 г.	154
Дети в возрасте 6 мес	
1967 г.	270
1970 г.	152
1975 г.	85,8

Источник: Health Protection Branch

Серьезное беспокойство вызывает сегодня присутствие ПХД в женском молоке. Устойчивость ПХД в окружающей среде усилила беспокойство о возможных отрицательных последствиях воздействия этих соединений на здоровье грудных детей.

В 1968 г. в Японии было зарегистрировано заболевание под названием юшо. Симптомы этого заболевания включают акне (воспаление сальных желез), пигментацию кожи и ногтей, припухание глазных век с выпадением ресниц и прекращением слезоотделения, а также низкую массу новорожденных. Эта болезнь была вызвана потреблением рисового масла, загрязненного ПХД из-за утечки в теплообменнике [158]. Необходимо отметить, что ПХД могли содержать загрязнения, включая хлордибензофураны, которые могли быть причиной некоторых указанных симптомов [158]. В табл. 23 показано, что минимальная доза ПХД, вызывающая симптомы интоксикации, была 0,10 мг на 1 кг массы в сутки, принимаемых в течение 50 дней [158—160].

Содержание ПХД в плазме крови детей, родившихся у матерей, больных юшо, было значительно выше, чем у детей, чьи матери не подвергались воздействию ПХД. Эти данные совместно с симптоматологией у новорожденных показывают, что ПХД легко проходит через плаценту и аккумулируется плодом. Исследования на обезьянах [159, 160] показали повышенную чувствительность плода к воздействию ПХД. В этих исследованиях обезьяны получали ПХД в дозе 0,1—0,2 мг на 1 кг массы тела в сутки. В течение 2 мес у самок обезьян появились клинические признаки интоксикации, подобные тем, которые наблюдались у людей. После 6 мес экспозиции обезьяны спаривались. Коэффициент зачатия у групп, получавших дозы

Таблица 23

Больные юшо	Суточная доза ПХД, мг на кг массы в сутки	Длительность экспозиции, дни
Люди	0,10	50
Обезьяны (самки)	0,10	60

0,1 и 0,2 мг/кг были соответственно 8,8 и 6,8. Однако только пять обезьян из получавших 0,1 мг/кг и одна обезьяна из получавших 0,2 мг/кг родились живыми. У новорожденных обезьян имелись пониженная масса тела и очаги гиперпигментации кожи. В течение 2 мес после рождения новорожденные питались грудным молоком своих матерей. За это время клинические признаки ухудшились и трое детенышей из шести умерли, включая одного, мать которого получала дозу 0,2 мг/кг. Анализ образцов молока кормящих обезьян показал содержание ПХД от 150 до 400 частей на миллиард. Расчетный прием ПХД с молоком был от 0,03 до 0,075 мг на 1 кг массы тела в сутки.

После 4 мес пять оставшихся детенышей были переведены на кормление синтетическим заменителем молока, и их состояние в течение последующих 4 мес значительно улучшилось. Однако после прекращения экспозиции у этих обезьян отмечались гиперкинезы и они труднее поддавались обучению [161].

Случаи болезни Юшо и данные, полученные на обезьянах [159, 160], четко показали трансплацентарную токсичность ПХД, что вызывает опасения за здоровье детей, родившихся у женщин, подвергшихся высокой экспозиции ПХД, особенно при грудном вскармливании. В 1975 г. Отдел охраны здоровья (НРВ) провел исследование содержания ПХД в женском молоке в Канаде. При исследовании 100 проб максимальное содержание ПХД было 68 частей на миллиард, а определяемые количества содержали 98 % проб. Среднее содержание ПХД было равно 12 частям на миллиард. В среднем для новорожденного ребенка это обеспечивает средний прием 0,001 мг на 1 кг массы тела в сутки (см. ниже).

Новорожденные		Суточная доза ПХД, мг на 1 кг массы в сутки
Дети		0,002
Обезьяны		0,03—0,07

Средний суточный прием ПХД детенышами обезьян составлял от 0,03 до 0,07 мг на 1 кг массы в сутки, что примерно в 10—80 раз больше величины, воздействию которой подвергались новорожденные дети. Необходимо также учитывать, что детеныши обезьян подвергались значительной экспозиции ПХД в утробе матери.

Пробы женского молока, собранные ЕРА в 1974 и 1975 гг. в США для определения содержания пестицидов, были также исследованы на ПХД [162]. Из 1038 анализов 309, т. е. 29,8 %, были положительными (т. е. 50 частей на миллиард или больше). Кроме того, 720 проб были определены как имеющие минимальное количество ПХД и только 9 образцов (т. е. менее 1 %) были отмечены нулем. Максимальное значение было равно 563 частям на миллиард. Среди положительных проб (50

частей на миллиард) примерно 50 % имели менее 70 частей на миллиард.

Хотя граница безопасности для новорожденных, получивших ПХД с материнским молоком, в настоящее время точно неизвестна, однако в США и Канаде нет сообщений о симптомах, напоминающих отравление ПХД. Отдел охраны здоровья разработал программу анализа грудного молока на ПХД в тех случаях, когда врач на основании подробного обследования новорожденного и матери (включая анамнез ее экспозиции ПХД) считает это желательным. Учитывая многие преимущества грудного вскармливания, считается нежелательным, чтобы матери в Канаде, имеющие повышенное содержание ПХД в грудном молоке, прекратили кормление грудью, за исключением тех случаев, когда по мнению лечащего врача, это необходимо. Органы здравоохранения в США придерживаются подобной позиции и рекомендуют, чтобы решение о кормлении грудью принималось матерями при консультации с лечащим врачом.

МЕРЫ КОНТРОЛЯ

Опасение органов здравоохранения в отношении загрязнений пищевых продуктов вызвано тем фактом, что безопасный промежуток между уровнем действительного загрязнения продуктов и уровнем, вызывающим отрицательные последствия, может быть очень узок. В проблеме загрязнений факторы, влияющие на безопасность, редко превышают по величине один порядок, а в некоторых случаях отсутствуют вообще. Кроме того, за последние несколько лет в окружающей среде были обнаружены многие из этих химических веществ и только недавно было введено законодательство по ограничению содержания этих веществ в окружающей среде.

Возможности борьбы с загрязнениями ограничены. Запрет на пищевые продукты, содержащие потенциально опасные уровни загрязнений из окружающей среды, не всегда приемлемая альтернатива, так как этим ограничивается ассортимент некоторых пищевых продуктов, создаются значительные трудности для производителей этих продуктов и в конечном счете повышаются цены на пищевые продукты. В некоторых случаях допустимо прекращение производства того или иного нежелательного вещества. Кроме того, во многих случаях естественный фоновый уровень вносит значительный вклад в общую экспозицию и, очевидно, не может регулироваться никакими мерами. В большинстве случаев мерами борьбы являются различные ограничения допустимых уровней содержания загрязнений в пищевых продуктах и ограничение их использования.

FDA установило официальные допуски только для ПХД. Эти ограничения были установлены на уровне 5 частей на миллион для рыбы, 1,5 части на миллион (в жировой основе) для молока и молочных продуктов, 3 части на миллион (в жировой основе) для птицы и 0,3 части на миллион для яиц [85]. Допуск в 0,3 части на миллион был предложен для свинца в сгущенном стерилизованном молоке и сгущенном сепарированном молоке. Однако это предложение будет снято и активные уровни будут введены для свинца в сгущенном молоке, детском питании и в пищевых продуктах для взрослых, употребляемых также детьми, в качестве первоочередной меры для ограничения воздействия свинца.

Среди временных уровней, установленных FDA, имеются таковые для ртути в рыбе (изменены в 1978 г. с 0,5 части на миллион на 1 часть на миллион) и свинца, выщелачиваемого из керамической столовой посуды, эмалированной посуды, оловянной посуды и посуды с серебряным покрытием

Таблица 24

Остатки пестицидов	Продукты	Временный уровень, частей на миллион
Альдрин и дильдрин	Артишоки, инжир, мелкие фрукты	0,05
	Яйца	0,03
	Рыба и водные животные, имеющие панцирь	0,3
	Дыни	0,15
	Молоко и молочные продукты	0,3 (жировая основа)
ДДТ, ДДЕ и ТДЕ	Зерновые (ячмень, кукуруза, сорго, овес, рис, рожь, пшеница)	0,5
	Бобы какао (пелые, сырые)	2,0
	Яйца	1,5
	Рыба	5,0
Кепон	Рыба, морские животные, имеющие панцирь	0,3
	Мясо крабов	0,4
Мирекс	Рыба	0,1
Дибромхлорпропан	Необработанные продукты сельского хозяйства	0,05
	Молоко	1,5

Источник: Food and Drug Administration, Adulteration — Pesticide Residues; Washington, D. C., 1978.

(7 частей на миллион для мелкой посуды и 0,5 части на миллион для чашек с серебряным покрытием, предназначенных для использования детьми). FDA и ЕРА совместно установили несколько временных уровней для содержания пестицидов. Некоторые примеры приведены в табл. 24. Канада и другие страны придерживаются подобных ограничений или направлений для борьбы с загрязнениями окружающей среды, но цифровые ограничения несколько различны в разных странах в то или иное время. Например, в Канаде установлен запрет на продажу рыбных продуктов, содержащих более 0,5 части на миллион ртути или 2 части на миллион ПХД.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

При разработке ограничений на загрязнения из окружающей среды необходимо сбалансировать риск потребления загрязненных продуктов с экономическими и другими потерями затронутых отраслей промышленности.

Дальнейшее изучение этого вопроса приводит к выводу о том, что необходимо пересмотреть концепцию установления ограничений или допустимых уровней загрязнений в пищевых продуктах. Метод ограничений отличается некоторыми недостатками, которые пугаются в рассмотрении. Токсичность — это функция дозы, а в случае с загрязнениями из окружающей среды доза — это произведение содержания загрязнения в продукте и количества ежедневного потребления данного продукта. Совершенно очевидно, что без информации о допустимом потреблении ограничения не обеспечивают охраны здоровья. С другой стороны, сообщения государственных органов об ограничениях содержания загрязнений в продуктах обычно воспринимаются общественностью как объявления о том, что продукт теперь безопасен для потребления. Ошибочность такого подхода становится очевидной, если учитывать, что потребление всего 60 г рыбы, содержащей 0,5 части на миллион ртути, в результате означает приближение индивидуального потребления к допусти-

тому суточному приему, предварительно установленному ВОЗ, т. е. 30 мкг/сут. Средний человек не будет потреблять ежедневно столько рыбы, содержащей 0,5 части на миллион ртути, но установлено, что некоторые потребители рыбы с легкостью потребляют большее количество. Кроме того, использование ограничений предполагает, что все население одинаково чувствительно к загрязнениям. Другими словами, особая чувствительность беременных женщин, детей и пожилых людей не отражена в этом подходе. Далее, установление более широких ограничений, например для всех рыбных продуктов, оказало заметное экономическое воздействие на определенные отрасли пищевой промышленности. Например, потребление меч-рыбы практически прекратилось в США и Канаде из-за введения ограничения 0,5 части на миллион ртути.

Кроме экономических трудностей, ограничения сократили ассортимент важных источников пищевого белка не только в случае с меч-рыбой, но и с некоторыми другими морскими и пресноводными видами рыбы, многие из которых превышают установленный уровень из-за своих размеров, обеспеченности питанием и географического положения.

Контрольные органы должны будут все более эффективно рассматривать эту проблему в будущем. Одно средство заключается в объединении способа ограничения с программами информирования потребителя о токсикологическом значении продукта, например посредством этикеток. Право потребителя «знать все» должно удовлетворяться с помощью системы образования и этикетками с тем, чтобы потребитель был извещен об опасности загрязнений окружающей среды. Было бы полезно информировать потребителя о рекомендуемом максимальном ежедневном или недельном приеме загрязнений, как это делается, например, в Скандинавии. Потребитель может в таком случае принимать самостоятельное решение, причем при таком подходе учитывалась бы повышенная чувствительность некоторых групп населения. Одновременные обследования могли бы определить успех такой программы. Этот подход отличается также тем достоинством, что уменьшает экономические трудности в затронутых отраслях пищевой промышленности и в то же время оптимизирует ассортимент пищевых продуктов.

Еще одним аспектом пищевой безопасности является вопрос о нерегулируемых загрязнениях. Загрязнения, попадающие под действие ограничений или активных уровней, а также информированность населения могут относительно эффективно защищать от опасностей в пищевых продуктах. Однако эти усилия не относятся к потенциальным загрязнениям, для которых в настоящее время нет ограничений. Необходимо обратить внимание и на эти загрязнения для эффективного уменьшения опасности загрязнений из окружающей среды.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Office of Technology Assessment, *Environmental Contaminants in Food*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
2. *Report to the President by The Toxic Substances Strategy Committee* (public review draft), Washington, D. C., 1979.
3. F. Cordle, P. Corneliussen, C. Jelinek, B. Hackley, R. Lehman, J. McLoughlin, R. Rhoden, and R. Shapiro, *Environ. Health, Perspec.*, 24, 157 (1978).
4. E. P. Savage, J. D. Tessari, J. M. Malberg, H. W. Wheeler, and J. R. Bagby, *Pestic. Monitoring J.*, 7, 1 (1973).
5. J. Mes and D. J. Davies, *Chemosphere*, No. 9, 699 (1978).
6. M. N. Brady and D. S. Siyali, *Med. J. Aust.*, 1, 158 (1972).
7. E. Homberger, G. Reggiani, J. Sambeth, and H. Wipf, draft document issued by Givaudan Research Company Ltd. and R. Hoffman-LaRoche Company Ltd. (1976).
8. R. Fanelli, M. P. Bertoni, M. Bonfanti, M. G. Castelli, C. Chiabrando, G. P. Martelli, M. A. Noè, A. Nosedà, S. Garrantini, C. Binaghi, V. Marazza, F. Pezza, D. Pozzoli, and G. Cicognetti, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 24, 634 (1980).

9. J. D. McKinney, *Ecol. Bull* (Stockholm) 27, 55 (1978).
10. V. Zitko, O. Hutzinger, and P. M. K. Choi, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 12, 649 (1974).
11. R. C. Dougherty and K. Piotrowsak, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 73, 1777 (1976).
12. R. C. Dougherty, L. Smith, D. Stalling, C. Raffe, and D. W. Kuehl, Abstr. No. 38, 178th American Chemical Society Conference, Washington, D. C., September 1979.
13. D. D. Manske and P. E. Corneliussen, *Pestic. Monitoring J.*, 8, 110 (1974).
14. D. D. Manske and R. D. Johnson, *Pestic. Monitoring J.*, 9, 94 (1975).
15. I. Graca, A. M. S. Silva Fernandes, and H. C. Mourao, *Pestic. Monitoring J.*, 8, 148 (1974).
16. J. Mes. and D. J. Davies, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 21 381 (1979).
17. C. I. Stacey and B. W. Thomas, *Pestic. Monitoring J.*, 9, 64 (1975).
18. Fisheries and Environment Canada and Health and Welfare Canada, Technical Report 77-1 (1977).
19. K. S. Khera, in R. A. Goyer and M. A. Mehlman, Eds., *Advances in Modern Toxicology*, Vol. 1, Wiley, New York, 1976, Part 1, Chapter 12.
20. K. M. Hyde, J. B. Graves, J. B. Fowler, F. L. Bonner, J. W. Impson, J. D. Newsom, and J. Haygood, *La. Agr. Exp. Sta. Bull.*, 17 (1), 10 (1973).
21. J. Mes, D. J. Davies, and W. Miles, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 19, 564 (1978).
22. C. A. Edwards, *Persistent Pesticides in the Environment*, 2nd ed., CRC Press, Cleveland, Ohio, 1973.
23. Studies on the Health Effects of Alkylmercury in Japan, Environment Agency, Japan (1975).
24. Report from an Expert Group, *Nordisk Hygienisk Tidskrift*, Suppl. 4 (1971).
25. *Bulletin of the World Health Organization*, Supplement to Vol. 53 (1976).
26. *Lead in the Canadian Environment*, National Research Council Canada, NRCC, No. 13682 (1973).
27. D. J. Snodin, *J. Assoc. Pub. Anal.*, 11, 47 (1973).
28. D. M. Settle and C. C. Patterson, *Science*, 207, 1167 (1980).
29. A. C. Kolbye, K. R. Mahaffey, J. A. Fiorina, P. C. Corneliussen, and C. F. Jelinek, *Environ. Health Perspec.*, 7, 65 (1974).
30. M. Webb, *Br. Med. Bull.*, 31 (3), 246 (1975).
31. M. Fleischer, A. Sorafim, D. C. Fasset, P. Hammond, H. T. Shacklette, I. C. T. Nixbet, and S. Epstein, *Environ. Health Perspec.*, Exp. Issue, No. 7, 253 (1974).
32. R. M. Orheim, L. Lippman, D. J. Johnson, and H. H. Bovee, *Environ. Lett.*, 7 (3), 229 (1974).
33. R. A. Goyer and M. A. Mehlman, Eds., *Advances in Modern Toxicology*, Vol. 2, Wiley, New York, 1977.
34. C. F. Jelinek and P. E. Corneliussen, *Environ. Health Perspec.*, 19, 83 (1977).
35. L. Fishbein, *Environmental Health Aspects of Germanium, Titanium and Tin*, National Center of Toxicological Research, Jefferson, Arkansas (1976).
36. W. J. Nicholson and J. A. Moore, "Health Effects of Halogenated Aromatic Hydrocarbons", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 320 (1979).
37. G. D. Vieth, *Environ. Health Perspec.* 1, 51 (1972).
38. Interdepartment Task Force on PCBs, Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C. (1972).
39. J. Sarkka, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 8 (2), 161 (1979).
40. J. Lawrence, and H. M. Tosine, *Ontario Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 49 (1977).

41. H. E. B. Humphrey, H. A. Price, and M. L. Budd, Final Report of I DA Contract No 233-73-2209 (1976).
42. J. Watanabe, T. Yakushiji, K. Kuwabara, S. Yoshida, K. Maeda, T. Kashimoto, K. Koyama, and N. Kunita, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 8, 67 (1979).
43. C. F. Jelinek and P. E. Corneliussen, *Proceedings of National Conference on PCB's*, Washington, D. C. (1976).
44. Anonymous, *Food Chem. News*, 22 (2), 23 (1980).
45. M. E. Zabik, P. Hoojjat, and C. M. Weaver, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 21, 136 (1979).
46. Advisory Committee on 2, 4, 5-T, Report to the Administrator of the Environmental Protection Agency, Washington, D. C. (1971).
47. R. J. Kociba, D. G. Keyes, J. E. Beyer, R. M. Carreon, C. E. Wade, D. A. Dittenber, R. P. Kalnins, L. E. Frauson, C. N. Park, S. D. Barnard, R. A. Hummel, and C. G. Humiston, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46, 279 (1978).
48. R. H. Shehl, R. R. Papenfuss, R. A. Bredeweg, and R. W. Roberts, *Advances in Chemistry*, American Chemical Society, Washington, D. C., 1973.
49. B. A. Schwetz, P. A. Keeler, and P. J. Gehring, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 151 (1974).
50. National Academy of Sciences—National Research Council, the Report of the Executive Committee, Washington, D. C. (1975).
51. G. W. Bowes, M. J. Mulvihill, B. R. T. Simonet, A. L. Burlingame, and R. W. Risebrough, *Nature*, 256, 305 (1975).
52. J. A. Goldstein, M. Friesen, R. E. Linder, P. Hickman, J. R. Hass, and H. Bergman, *Biochem. Pharmacol.*, 26, 1549 (1977).
53. K. Olie, P. L. Vermuelen, and O. Hutzinger, *Chemosphere*, 8, 455 (1977).
54. C. Rappe, H. R. Buser, and H. Bosshardt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 320, 1 (1979).
55. J. A. Moore, E. E. McConnell, D. W. Dalgard, and M. W. Harris, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 320, 151 (1979).
56. C. Cam and G. Higogosyan, *J. Am. Med. Assoc.*, 183, 88 (1963).
57. N. H. Booth and J. R. McDowell, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 166, 591 (1975).
58. *Summary Report of Data Received from Collaborating Centres for Food Contamination Monitoring Stage 1—1977*, World Health Organization (1979).
59. F. W. Kutz, A. R. Yobs, W. G. Johson, and G. B. Wiersma, *Environ. Entomol.*, 3 (5), 882 (1974).
60. E. M. Waters, J. E. Huff, and H. B. Gerstner, *Environ. Res.*, 14, 212 (1977).
61. The National Research Council, *Drinking Water and Health*, Washington, D. C. (1977).
62. R. A. Wallace, W. Fulkerson, W. D. Shutls, and W. S. Lyon, ORNL NSFEP-1, Oak Ridge, Tenn. (1971).
63. Anonymous "The Decline in Mercury Concentration in Fish from Lake St. Clair 1970—76", Ontario Ministry of the Environment, report No. AQS 77-3 (1977).
64. Food and Drug Administration, *Fed Reg.*, 44, 51233 (1979).
65. Environmental Protection Agency, *Fed. Reg.* 43, 46246 (1978).
66. K. Nogawa, A. Ishizaki, and S. Kawano, *Environ. Res.*, 15 (2), 185 (1978).
67. B. Fowler, *Environ. Health Perspec.*, 28, 297 (1979).
68. E. I. Hamilton, M. J. Minski, J. J. Cleary, and V. S. Halsey, *Sci. Total Environ.*, 1, 205 (1972).
69. R. S. Braman and M. A. Tompkins, *Anal. Chem.*, 51, 12 (1979).
70. V. F. Hodge, S. L. Seidel, and E. D. Goldberg, *Anal. Chem.*, 51, 1256 (1979).

71. R. Lillis, H. A. Anderson, J. A. Valcinkas, S. Freedman, and I. J. Selikoff, *Environ. Health Perspec.*, 23, 105 (1978).
72. W. D. Meester and D. J. McCoy, *Clin. Toxicol.*, 10 (4), 474 (1977).
73. K. Kay, *Environ. Res.*, 13, 74 (1977).
74. M. S. Wolff, B. Aubrey, F. Camper, and N. Hames, *Environ. Health Perspec.*, 23, 177 (1978).
75. Environmental Protection Agency, "Assessment of the Hazards of Polybrominated Biphenyls (PBB's)," draft report of the Special Actions Group, Office of Toxic Substances, Washington, D. C., 1977.
76. G. Whitehead, Michigan Department of Agriculture, January 16, 1978.
77. Anonymous, *Food Chem. News*, 21 (33), 48 (1979).
78. *Environmental Health Criteria 1*, World Health Organization, Geneva.
79. J. M. Borgono, P. Vincent, H. Venturino, and A. Infante, *Environ. Health Perspec.*, 19, 103 (1977).
80. G. Lunde, *Environ. Health Perspec.* 19, 47 (1977).
81. O. Walkiw and D. R. Douglas, *Clin. Toxicol.*, 8, 325 (1975).
82. H. L. Cannon, *Symposium on Environmental Quality in Food Supply*, Futura Publishers, Mount Kisco, New York, (1974).
83. H. C. Freeman and J. F. Uthe, International Council for the Exploration of the Sea Copenhagen, 1974.
84. I. C. Munro and S. M. Charbonneau, *Fed. Proc.*, 37, 2582 (1978).
85. G. E. Miller, P. M. Grant, R. Kishore, F. J. Steinkruger, F. S. Rowland, and V. P. Guin, *Science*, 175, 114 (1972).
86. J. B. Palmer and G. M. Rand, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 18 (4) 512 (1977).
87. K. R. Bull, R. K. Murton, D. Osborn, P. Ward, and L. Cheng, *Nature*, 269, 507 (1977).
88. W. Tseng, *Environ. Health Perspec.*, 19, 109 (1977).
89. J. T. Hindmarsh, O. R. McLetchie, L. P. M. Hefferman, O. A. Hayne, H. A. Ellenberg, R. F. McCurdy, and H. J. Thiebaut, *J. Anal. Toxicol.*, 1, 270 (1976).
90. G. Lunde, *J. Sci. Food Agr.*, 24, 1021 (1973).
91. L. Fishbein, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 14, 139 (1974).
92. R. D. Kimbrough, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 2, 445 (1974).
93. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 42, 17487 (1977).
94. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 44, 38330 (1979).
95. T. Taksukawa, *PCB Poisoning and Pollution*, Kodansha Ltd, Tokyo, 1976.
96. K. Fujiwara, *Sci. Total Environ.*, 4, 219 (1975).
97. S. Jensen, A. G. Johnels, M. Olsson, and G. Otterlind, *Nature*, 224, 247 (1969).
98. V. Zitko, O. Hutzinger, and M. K. Choi, *Environ. Health Perspec.*, 1, 47 (1972).
99. I. Pomerantz, J. Burke, D. Firestone, J. McKinney, J. Roach, and W. Trotter, *Environ. Health Perspec.*, 25, 133 (1978).
100. H. Matthews, G. Fries, A. Gardner, L. Garthoff, J. Goldstein, Y. Ku, and J. Moore, *Environ. Health Perspec.*, 24, 147 (1978).
101. G. F. Fries, G. S. Marrow, and C. H. Gorden, *J. Agr. Food Chem.*, 21, 117 (1973).
102. G. F. Fries, R. J. Lillie, H. C. Cecil, and J. Bitman, Paper presented at 165th Meeting, American Chemical Society (abstr.) (1973).
103. L. W. Smith, G. F. Fries, and B. T. Weinland, *J. Dairy Sci.*, 59, (1976).
104. H. B. Matthews and M. W. Anderson, *Drug Metals Disp.*, 3, 371 (1975).
105. S. Jensen and G. Sundström, *Ambio*, 3, 70 (1974).
106. J. D. McKinney, K. Chae, B. N. Gupta, J. A. Moore, and J. A. Goldstein, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 36, 65 (1976).
107. J. A. Goldstein, J. D. McKinney, G. W. Lucier, P. Hickman, H. Bergman, and J. A. Moore, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 36, 81 (1976).

108. M. Biocca, paper presented at National Conference on Polychlorinated Biphenyls, Chicago (1975).
109. F. Bingham *Environ. Health Perspec.*, 28, 39 (1979).
110. L. G. Hansen and T. D. Hinesly, *Environ. Health Perspec.*, 28, 51 (1979).
111. T. J. Kneip and R. E. Hazen, *Environ. Health Perspec.*, 28, 67 (1973).
112. J. M. Frazier, *Environ. Health Perspec.*, 28, 75 (1979).
113. E. J. Underwood, "Trace Elements", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 43-87.
114. C. F. Jelinek and P. E. Corneliussen, *Environ. Health Perspec.*, 19, 83 (1977).
115. I. C. Munro, *Clin. Toxicol.*, 9, 647 (1976).
116. C. Pomroy, S. M. Charbonneau, R. S. McCullough, and G. K. H. Tam, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 550 (1980).
117. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, *Arsenic*, National Academy of Sciences, Washington, D. C.
118. J. S. Edmonds and K. A. Francesoni, *Nature*, 265, 436 (1977).
119. R. V. Cooney, R. O. Mumma, and A. A. Benson, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 75, 4262 (1978).
120. J. S. Edmonds, K. A. Francesoni, J. R. Cannon, C. L. Raston, B. W. Skelton, and A. H. White, *Tetrahedron Lett.*, 18, 1543, (1977).
121. H. C. Freeman, H. F. Uthe, R. B. Fleming, P. H. Odense, R. G. Ackmai G. Landry, and C. Musial, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 22, 224 (1979).
122. S. M. Charbonneau, G. K. H. Tam, F. Bryce, and E. Sandi, abstract No. 362, 19th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington, D. C., March 1980.
123. R. Wagermann, N. B. Snow, D. M. Rosenberg, and A. Lutz, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 7, 169 (1978).
124. *Task Force on Arsenic, Yellowknife, Northwest Territories*, Canadian Public Health Association, Ottawa, Canada (1977).
125. C. K. Schuth, A. R. Isensee, E. A. Woolson, and P. C. Kearney, *J. Agr. Food Chem.*, 22 (6), 999 (1974).
126. J. M. Wood, *Science*, 183, 1049 (1974).
127. T. Suzuki, T. Miyama, and H. Katsunuma, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 5, 502 (1972).
128. C. A. R. Dennis and F. Fehr, *Sci. Total Environ.*, 3, 275 (1975).
129. L. Amin-Zaki, S. Elhassani, M. A. Majeed, T. W. Clarkson, R. A. Donery, and M. R. Greenwood, *J. Pediatr.*, 85, 81 (1974).
130. R. D. Synder, *New Engl. J. Med.*, 284, 1014 (1971).
131. G. B. Forbes and I. C. Reina, *J. Nutr.*, 102, 647 (1972).
132. K. Kostial, I. Simonovic, and M. Pisonic, *Nature*, 233, 564 (1971).
133. F. W. Alexander, *Environ. Health Perspec.*, 7, 155 (1971).
134. R. A. Keohe, *J. R. Inst. Public Health Hyg.*, 24, 1 (1960).
135. R. F. Willes, D. Rice, and J. Truelove, in R. Singal, Ed., *Lead Toxicity*, Arbon and Swansenberg, Baltimore (in press), Chapter 9.
136. D. Barltrop and H. E. Khoo, *Postgrad. Med. J.*, 51, 795 (1975).
137. R. Stephens and H. A. Waldron, *Food Cosmet. Toxicol.*, 13, 555 (1955).
138. D. Kello and K. Kostial, *Environ. Res.*, 6, 355 (1973).
139. K. Kostial, D. Kello, S. Jugo, I. Rabar, and T. Maljkovic, *Environ. Health Perspec.*, 25, 81 (1978).
140. J. S. Lin Fu, *New Engl. J. Med.*, 286, 702 (1972).
141. H. A. Waldron, *Prev. Med.*, 4, 135 (1975).
142. D. Thurston, J. Middlekamp, and E. Mason, *J. Pediatr.*, 47, 413 (1955).
143. M. Perlstein and R. Attala, *Clin. Pediatr.*, 5, 292 (1966).
144. T. Kamstra, *Environ. Health Perspec.*, 19, 297 (1977).

145. A. Beattie, M. Moore, O. Golberg, M. Findlayson, J. Graham, E. Mac-
kie, J. Maui, D. McLaren, R. Murdock, and G. Stewart, *The Lancet*, 3, 589
(1975).
146. B. De la Burd  and M. Choate, *J. Pediat.*, 87, 638 (1975).
147. P. Landrigan, R. Whitworth, R. Baloh, E. Stachling, W. Barthel, and
B. Rosenblum, *The Lancet*, 1, 708 (1975).
148. R. Balon, R. Sturon, B. Green, and G. Glesi, *Arch. Neurol.*, 32,
326 (1975).
149. R. Lansdown, J. Shephard, B. Clayton, H. Delves, P. Graham, and
W. Turner, *The Lancet*, 3, 538 (1974).
150. J. McNeil, J. Ptasnik, and B. Croft, *Arch. za Higijenu Rada in
Toksikologije*, 26 (Suppl.), 97 (1975).
151. R. Whitworth, B. Rosenblum, M. Dickerson, and R. Baloh, *CDC
Morbidity and Mortal. Weekly Rep.*, 23, 157 (1974).
152. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, *16th Report of the
Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, World Health Organi-
zation Technical Report Series, 505, FAO Nutrition Meeting Report Series,
51 (1972).
153. *Code of Federal Regulations, Title 40, Section 141.11*, U. S. Govern-
ment Printing Office, Washington, D. C., 1979.
154. Occupational Safety and Health Administration, *Fed. Reg.*, 43, 52952,
1978.
155. Consumer Product Safety Commission, *Fed. Reg.*, 42, 44193 (1977).
156. W. B. Neely, D. R. Branson, and G. E. Blau, *Environ. Sci. Technol.*,
8, 113 (1974).
157. L. Tomatis, C. Agthe, H. Batsch, J. Huff, R. Montesano, R. Saracci,
E. Walker, and J. Wilbourn, *Cancer Res.* 38, 877 (1978).
158. *Environmental Health Criteria* — 2, World Health Organization, Ge-
neva (1976).
159. J. R. Allen and D. A. Barsotti, *Toxicology*, 6, 331 (1976).
160. D. A. Barsotti, R. J. Marlar, and J. R. Allen, *Food Cosmet. Toxicol.*,
14, 99 (1976).
161. R. E. Bowman, M. P. Heironimus, and J. R. Allen, *Pharmacol. Bio-
chem. Behav.*, 9, 49 (1978).
162. B. W. Miller, *J. Pediat.*, 90 (3), 510 (1977).

Глава 5. ОПАСНОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(Дж. В. Родрикс, А. Е. Поланд)

Пищевые продукты — это химически наиболее сложные ве-
щества, которые постоянно и непосредственно воздействуют
на человека. Различные продукты растительного, животного
и морского происхождения, приемлемые для питания, содержат
огромное количество химических соединений, большинство ко-
торых еще не идентифицированы. Эти продукты не только
включают вещества, которые имеют питательную или энерге-
тическую ценность, но и содержат соединения, придающие про-
дукту цвет или вкус. В пищевых продуктах, в особенности
в продуктах растительного происхождения, содержатся многие
соединения, для которых неизвестны питательность или дру-
гие свойства, способные повлиять на решение человека потреб-
лять их в своем питании. Невозможно точно определить коли-

чество соединений, которые естественно присутствуют в пищевых продуктах, но это количество определено исчисляется величиной в десятки или даже сотни тысяч соединений. Небольшая часть этих соединений, которые уже идентифицированы, демонстрирует многообразие структурных характеристик, описанных в любом полном учебнике по органической химии. Интересно отметить, что исключением из сказанного выше, вероятно, является класс соединений со связью углерод — галоген. Такие соединения относительно редко встречаются в природе, но они принадлежат к классу синтетических соединений, которые часто рассматриваются в качестве потенциально опасных загрязнений окружающей среды.

Люди, конечно, никогда не соглашались просто принимать то, что им предлагает природа, и по различным практическим, культурным или эстетическим соображениям разработали способы видоизменять натуральные продукты. В результате открытия огня появилась варка. Поскольку при варке в натуральных пищевых продуктах происходят многочисленные химические изменения, этот первый технологический шаг привел к появлению в диете человека множества новых химических веществ. Способ приготовления пищи (на открытом огне, жарение, варка и т. д.), температура и длительность приготовления влияют на ход химических реакций и природу продуктов, и потому анализ химии приготовления пищи требует, чтобы были указаны условия обработки пищевого продукта.

Специи и приправы используются еще с античных времен в основном для сохранения пищевых продуктов. Они добавили к диете человека огромное количество новых соединений. Определенные продукты садоводства стали потребляться тогда, когда был обнаружен их приятный вкус (например, кофе и чай), что также увеличило количество химических соединений в диете. Практика сушки, ферментации, маринования, засолки и копчения продуктов, которая развивалась в течение нескольких столетий, еще больше увеличила количество соединений, получаемых человеком с пищей. В девятнадцатом веке произошла революция в неорганической химии, в результате которой появились многие вещества, оказавшиеся полезными в производстве, обработке и упаковке пищевых продуктов (пестициды, лекарственные препараты, добавляемые в корм для скота, красители, подслащивающие вещества, консерванты и т. д.). Генетические манипуляции с растениями и животными для улучшения их характеристик (т. е. выведение новых видов растений и пород животных), без сомнения увеличили количество химических соединений в диете человека.

Последним источником химических соединений в диете человека являются вещества искусственного или естественного происхождения, которые загрязняют пищевые продукты. Загрязнение может быть результатом преднамеренной фальсифи-

[illegible]

ОПАСНОСТИ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Важнейшим фактором, влияющим на развитие и распространение болезни, является состояние окружающей среды. Основными факторами, способствующими распространению болезни, являются:

- 1. Наличие в окружающей среде возбудителя болезни.
- 2. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих развитию болезни.
- 3. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих распространению болезни.

К основным факторам, способствующим распространению болезни, относятся:

- 1. Наличие в окружающей среде возбудителя болезни.
- 2. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих развитию болезни.
- 3. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих распространению болезни.

Важнейшим фактором, влияющим на развитие и распространение болезни, является состояние окружающей среды. Основными факторами, способствующими распространению болезни, являются:

- 1. Наличие в окружающей среде возбудителя болезни.
- 2. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих развитию болезни.
- 3. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих распространению болезни.

К основным факторам, способствующим распространению болезни, относятся:

- 1. Наличие в окружающей среде возбудителя болезни.
- 2. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих развитию болезни.
- 3. Наличие в окружающей среде факторов, способствующих распространению болезни.

губляется тем (этот вопрос рассматривается подробнее в последующих разделах данной главы), что довольно значительное количество естественных компонентов пищевых продуктов выявляются в диете человека только в течение жизни нескольких поколений.

При рассмотрении опасностей естественного происхождения в пищевых продуктах возникает много вопросов. Например, можно ли считать «естественными» вещества, которые вносятся при обжаривании рубленых шницелей на древесном угле? Если ответ положительный, то можно ли рассматривать таким же образом продукты химических изменений при приготовлении пищевых продуктов в микроволновой печи? Являются ли определенные металлы в некоторых продуктах растительного происхождения естественными компонентами даже в том случае, если их накопление произошло в результате применения неорганических удобрений в почве, на которой они выращивались? Общее положение усложняется требованиями федеральных законов о пищевых продуктах, в которых указывается, что любое вещество, преднамеренно вносимое в продукт, необходимо рассматривать в качестве пищевой добавки даже в том случае, если это вещество естественного происхождения (как это имеет место с многими пищевыми добавками).

Вещества, рассматриваемые в данной главе, могли бы быть сгруппированы в соответствии с химическим типом или биологическими (токсикологическими или фармакологическими) свойствами. Оба способа непрактичны из-за большого разнообразия химических и биологических свойств этих веществ.

Полезная и практичная форма рассмотрения этого материала заключается в группировании веществ в зависимости от способа их превращения в компоненты пищевых продуктов. В результате создания такой схемы появляется пять больших категорий: существенные компоненты пищевых продуктов растительного происхождения; естественные компоненты почвы и воды, которые аккумулируются в пищевых продуктах; метаболиты микроорганизмов, которые развиваются в пищевых продуктах; соединения естественного происхождения, которые загрязняют продукты животного происхождения; соединения, выделяемые в химических реакциях, происходящих при хранении пищевых продуктов, их обработке или приготовлении.

Классификация опасностей в пищевых продуктах в соответствии с указанной схемой основана на том представлении, что легкость, с которой любой идентифицированный риск может быть уменьшен, исключен или отрегулирован, в значительной степени зависит от способа попадания опасного вещества в пищевую продукт [1, 2]. Регулирование и другие меры контроля в продуктах естественного происхождения рассматриваются в последнем разделе этой главы.

СУЩЕСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Соединения в этой группе составляют наибольшее количество и разнообразие химических веществ, имеющих в пищевых продуктах, причем большинство из них не охарактеризовано химически или биологически.

Ряд веществ в этой группе проявляют относительно высокую острую токсичность, но большинство из них не представляют острой опасности для здоровья человека, если эти продукты не потребляются в исключительно больших количествах. Некоторые существенные компоненты пищевых продуктов вызывают у подопытных животных вредные последствия после хронического или субхронического воздействия, но для исследования их потенциального риска для здоровья человека при значительно меньших (обычных) величинах экспозиции сделано мало. Ниже дано описание некоторых наиболее известных веществ, входящих в эту группу.

Оксалаты

Соли щавелевой кислоты широко распространены в продуктах растительного происхождения и находятся в большом количестве в ревене, чае, бобах какао, шпинате и листьях свеклы [3, 4]. Содержание оксалата в этих продуктах колеблется от 0,2 до 1,3 %. Меньшие на 10 % концентрации обнаруживаются в большом количестве других овощей (например, латуке, репе, моркови, горохе и фасоли), в некоторых сортах фруктов и ягодах. В большинстве растений, в которых имеется оксалат, максимальное количество концентрируется в листьях, а не в стеблях (например, в ревене) или в корнях (например, в свекле или моркови). Вероятно, оксалат является конечным продуктом углеводного обмена растения.

Острая токсичность оксалата проявляется в появлении разъедающего действия во рту и желудочно-кишечном тракте, которое иногда вызывает серьезное кровотечение. Оксалат оказывает определенное действие на обмен кальция у животных, который выражается в первую очередь в понижении содержания кальция в плазме. Отравление оксалатом сопровождается поражением почек и судорогами [5, 6].

Существуют некоторые сомнения относительно того, является ли употребление продуктов, содержащих оксалат, причиной интоксикации человека. В США имеется более 20 сообщений об отравлениях в результате потребления продуктов с высоким содержанием оксалата (чаще всего листьев или

стеблей ревеня), но приводится мало доказательств того, что оксалат был единственной или даже основной причиной наблюдаемых явлений. Фассетт [6] сделал критический анализ литературы по отравлениям человека, предположительно связанным с продуктами, содержащими оксалат. Однако другие авторы обнаружили более убедительные доказательства отравления пищевым оксалатом и для уточнения подробностей рекомендуется обращаться к их работам [5, 7].

Другой аспект проблемы оксалата, требующий дальнейшего изучения, — это его влияние на обмен кальция. Фассетт [6] не обнаружил в США доказательств того, что вмешательство оксалата во всасывание кальция приводит к потере кальция, однако в связи с отсутствием сведений об общем потреблении оксалата с пищей, в особенности детьми, необходимо продолжать исследование биохимии оксалата.

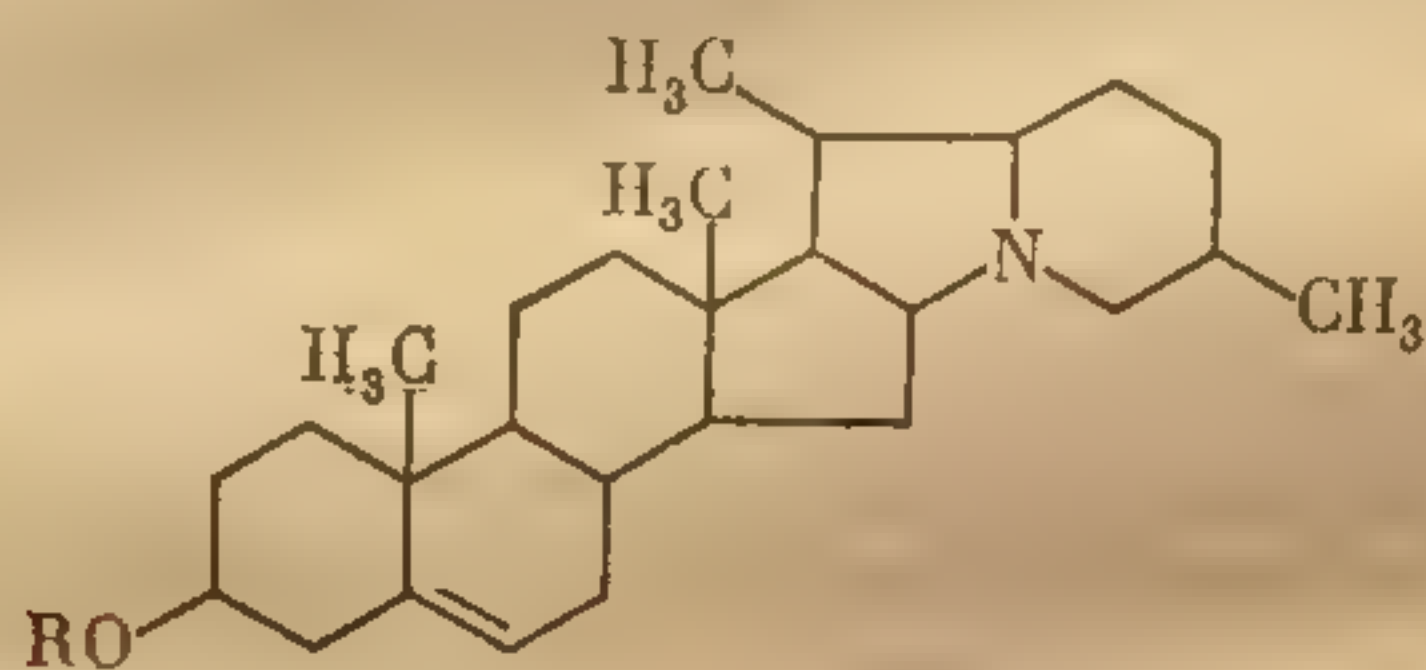
Оксалат является конечным продуктом обмена у млекопитающих и выделяется с мочой. Пищевой оксалат, который плохо абсорбируется из кишечника, составляет только небольшую часть общего количества выделяемого оксалата. Значительная часть выделяемого оксалата образуется из глиоксильной кислоты (продукта углеводного и белкового обмена) и из аскорбиновой кислоты [5]. Интересно отметить, что некоторые посторонние соединения (например, этиленгликоль) увеличивают выделение оксалата с мочой или в некоторых случаях способствуют образованию камней [5]. Фассетт [6] рекомендует серьезно рассмотреть последствия избыточного приема аскорбиновой кислоты, широко практикуемой в настоящее время большей частью населения. Этим последствием может быть нежелательно высокий уровень оксалата в моче (см. главу 3).

Гипотеза о том, что хроническое потребление оксалата с пищей способствует заболеваниям почек или образованию камней, не лишена оснований, но в этом направлении проведено еще мало специальных исследований. В 1947 г. Фицхью и Нельсон [8] сообщили, что у крыс, которым вводилась щавелевая кислота от 0,1 до 1,2 % рациона, значительных изменений состояния здоровья не наблюдалось. Патологическое исследование подопытных животных документировано не полностью и, вероятно, требуется проведение дополнительных исследований по этому вопросу. Фассетт [6] подробно исследовал субхроническое воздействие оксалата на человека, особенно в отношении влияния на обмен кальция. Этот автор вообще находит мало доказательств того, что оксалаты пищи представляют значительную опасность для здоровья, но по причинам, изложенным выше, необходимо провести дополнительные исследования.

Гликоалкалоиды в картофеле

В картофеле содержится около 200 соединений, большинство которых не охарактеризовано [5]. Структурное разнообразие соединений в картофеле довольно велико: стероиды, терпены, фенолы и, что особенно важно, некоторые стероидные гликоалкалоиды. Последние представляют собой большой интерес, так как некоторые из них токсичны.

Основными гликоалкалоидами в картофеле являются соланин и близкий к нему чаконин.



соланин, R-трисахарид

Присутствуют также некоторые другие соединения этого класса. Все зеленые части растения содержат эти соединения, так же как и клубни, в особенности при воздействии на последние света, после чего они начинают «зеленеть».

Концентрация гликоалкалоидов в картофельных клубнях различна [9]. На содержание гликоалкалоидов влияют сорт и окружающая среда. Содержание соланина может увеличиться под действием ряда факторов окружающей среды, задерживающих процесс созревания. Так, воздействие на клубни световых волн определенной длины увеличивает содержание гликоалкалоида. Содержание гликоалкалоида, например, в сорте «Неттиджем» увеличивается в 2 раза при инфракрасном облучении в течение 4 дней. Синтез гликоалкалоидов может начаться в клубнях даже в результате механического повреждения [9].

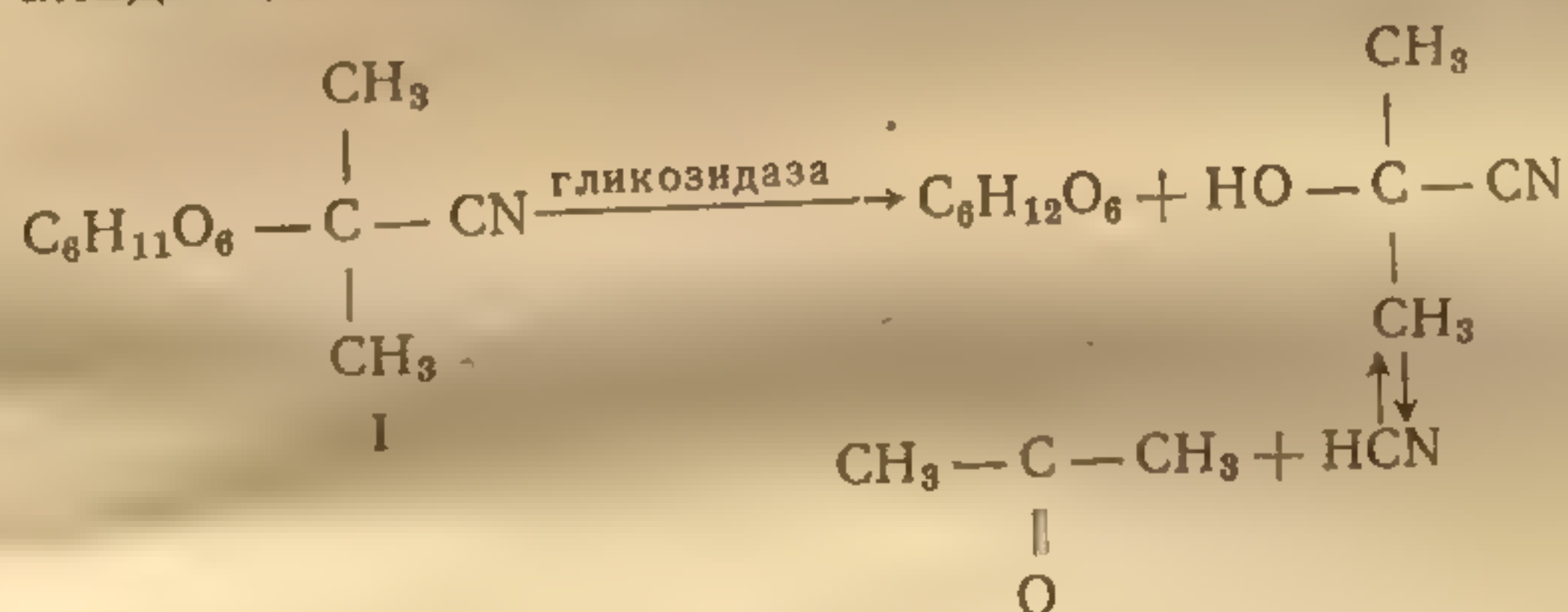
Содержанию гликоалкалоидов в картофеле уделяется внимание потому, что эти вещества отдельно или в комбинации могут быть причиной интоксикации или даже летального исхода как у человека, так и у животного. Эти соединения обладают антихолинэстеразной активностью, хотя относительная сила действия различных гликоалкалоидов известна плохо. Они могут вызывать желудочно-кишечные и определенные неврологические нарушения [10]. Зарегистрированы случаи смерти людей из-за потребления картофеля с повышенным содержанием гликоалкалоидов, но последний случай произошел в США в 1931 г. [11]. Оральная доза соланина, равная приблизительно 2,8 мг на 1 кг массы тела может вызвать у человека сонливость, одышку и гиперестезию, а несколько более высокая доза

может вызвать рвоту и понос [12]. Несмотря на то что кратковременные фармакологические эффекты соланина и чаконина изучены довольно хорошо, возможные нарушения при их длительном воздействии в небольших дозах неизвестны. Последнее относится также к огромному количеству других компонентов этого распространенного продукта.

Некоторые другие продукты, входящие в семейство пасленовых, также характеризуются проблемами, относящимися к известной или предполагаемой их токсичности. К этим продуктам относятся баклажаны (*Solanum melongena*) или помидоры (*Lycopersicon esculentum*). Табак также содержит соланин. Некоторые ядовитые растения, среди них красавка, относятся к тому же ботаническому семейству, а общее биологическое происхождение ядовитых растений и растений, употребляемых в пищу, возможно, является причиной остаточной токсичности, которая рассматривалась в данном разделе.

Цианогенные гликозиды

Цианид — это вещество, биологическое действие которого известно почти каждому. Оно обнаруживается в очень большом количестве растений, причем некоторые из них мы потребляем в пищу. В этих продуктах растительного происхождения, однако, нет свободного цианида. HCN находится в них в виде цианогидрина — соединения с альдегидом или кетоном — который в свою очередь связан с сахаром (отсюда название «цианогенные гликозиды»). Высвобождение определенных ферментов в растительном продукте, которое происходит при приготовлении пищи или при повреждении растительной ткани (например, при жевании), вызывает отделение цианогидрина от молекулы сахара и последующий распад цианогидрина с получением альдегида или кетона, а также ядовитого HCN



линамарин (I)

Цианогенные гликозиды в растениях содержат линамарин, который является компонентом белой фасоли, амигдалин, который находится в косточках некоторых косточковых фруктов, включая персики и абрикосы, и дхурин, входящий в состав сорго. Ни один из этих продуктов, за исключением белой

фасоли, не играет значительной роли в питании американцев. Для того чтобы избежать потенциальных опасностей, представляемых белой фасолью, в западных странах потребляют те сорта, которые отличаются низким содержанием цианида [9]. Тем не менее зарегистрировано несколько случаев отравления людей цианидом, которые обычно были связаны с потреблением большого количества косточек персиков и абрикосов людьми, которые не знали об опасности их потребления [13].

Корни маниоки, важный источник углеводов в некоторых частях западной Африки, в особенности в Нигерии, являются еще одним источником цианида. Хотя применяющиеся способы приготовления этого продукта приводят к удалению цианогенного гликозида или к инактивации ферментов, необходимых для высвобождения цианида, некоторое количество цианида все же остается в маниоке [9, 14]. Тропическая атоническая нейропатия, дегенеративное заболевание нервной системы, предположительно связывается с хроническим приемом цианида нигерийцами, потребляющими большое количество маниоки [14, 15]. Влияние хронического потребления цианида еще не вполне понятно. Конн [16] предполагает, что широкая распространенность зоба в Нигерии может быть связана с тиоцианатом, ион которого имеет зобогенные свойства и вырабатывается в качестве продукта детоксикации цианида.

Гемагглютинины

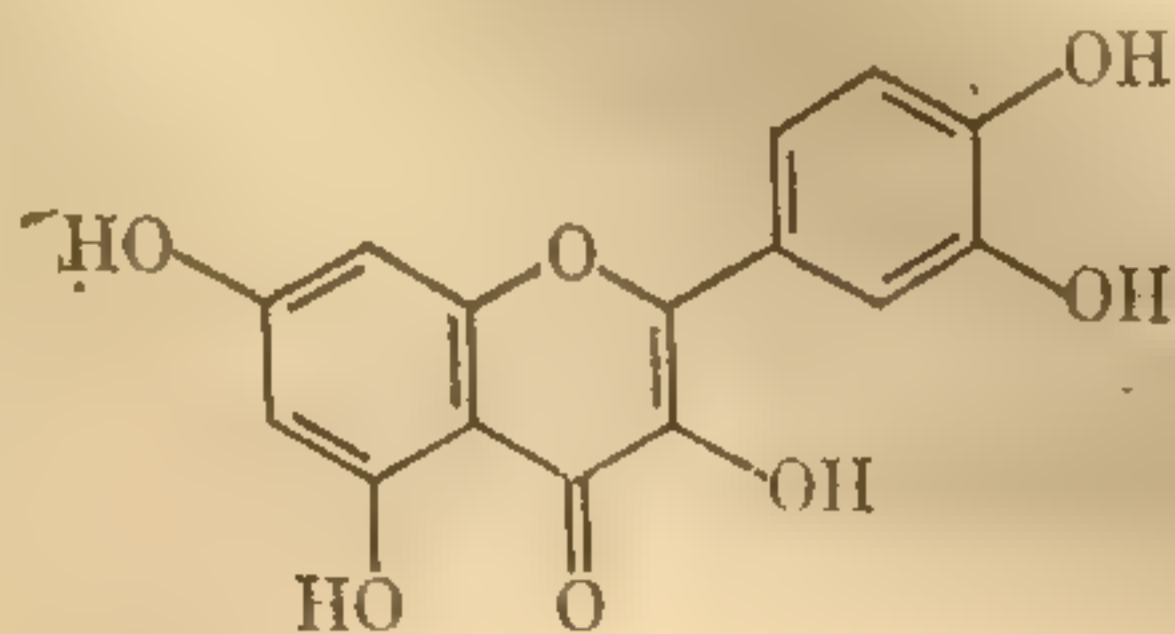
Мнение, что не все белки полезны для питания, относится к растительным белкам, которые вызывают агглютинацию красных кровяных клеток. Эти вещества обнаруживаются в обыкновенной фасоли и многих других бобовых растениях. Риксин, высокотоксичный компонент клебсиды обыкновенной, входит в класс этих соединений.

К счастью, растительные гемагглюнины инактивируются при варке, и потому эти вещества не представляют угрозы для здоровья человека при нормальных условиях приготовления. Интересные и уникальные биологические свойства этих веществ являются причиной глубокого их исследования [17, 18].

Кверцетин и подобные ему фенольные смолы, содержащиеся в растениях

Фенолы присутствуют практически во всех растениях. Среди них находится класс под названием флавонолы. Кверцетин — это известный представитель класса флавонолов, вызвавший большой интерес в последние годы после появления сообщений о том, что он обладает мутагенной активностью у бактерий [19, 20]. Необходимо еще определить, обладает ли

это вещество канцерогенными свойствами у животных, что можно предполагать из-за его мутагенных свойств.

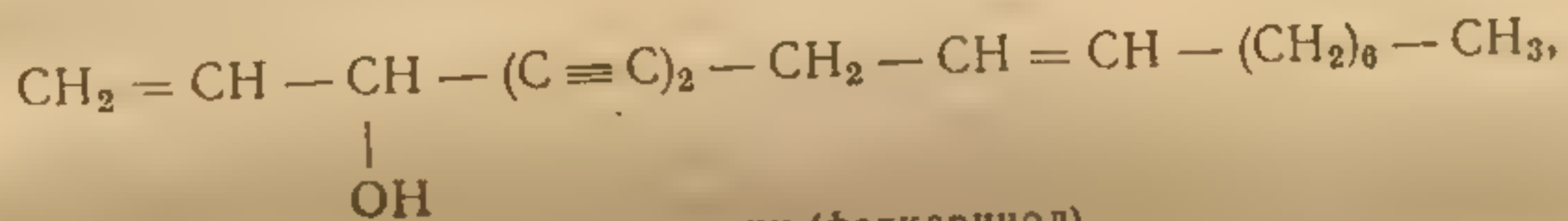


кверцетин

Если кверцетин обладает канцерогенными свойствами, тогда под подозрение может попасть большое количество веществ, имеющих в растениях. Такое открытие может снова вызвать интерес к этому классу естественных продуктов, которые на основании предшествующего опыта рассматривались в качестве токсикологически безвредных [21]. Дополнительную информацию о фенольных смолах, содержащихся в растениях, можно найти в работе Синглтона и Кратцера [21].

Каротатоксин

Кросби и Арансон [22] выделили из моркови и сельдерея необычный диацетиленаллиловый спирт и назвали его каротатоксином



каротатоксин (фалкаринол)

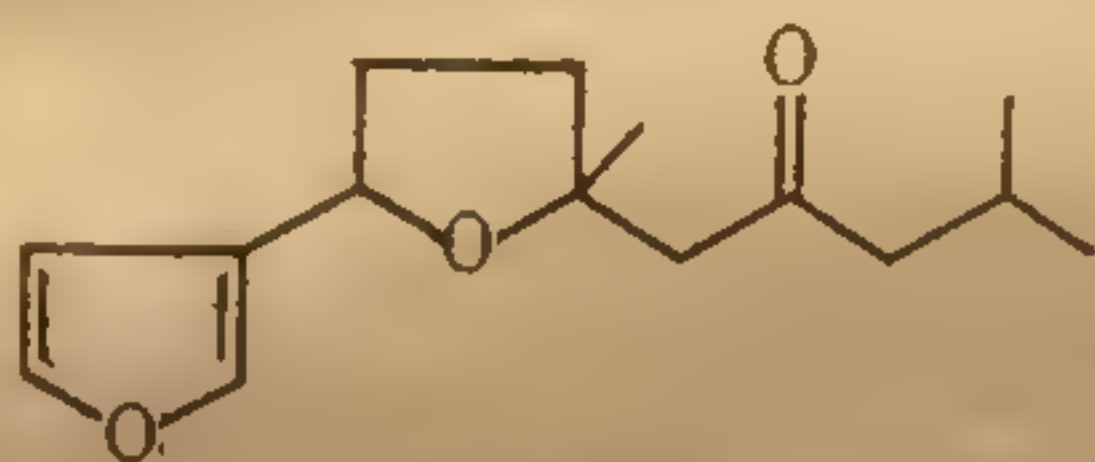
так как это соединение является нейротоксичным агентом с умеренно высокой токсичностью. Родственное соединение — этузин — является компонентом растения, называемого «собачья петрушка» — ядовитого растения, вызывающего у людей интоксикацию [13]. Последствия хронического потребления каротатоксина неизвестны. FDA и Министерство сельского хозяйства США совместно разрабатывают аналитическую методику определения уровня воздействия на человека этого вещества.

Фитоалексины

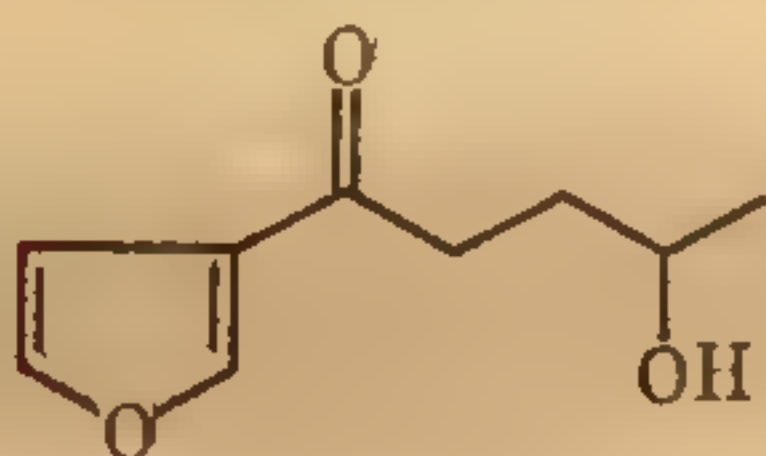
Фитоалексины — это подгруппа генетически взаимосвязанных веществ, свойственных продуктам растительного происхождения. Эти вещества, имеющие многообразное химическое стро-

ение, вырабатываются как метаболиты в растениях при механическом повреждении или, более часто, при грибковом поражении [23].

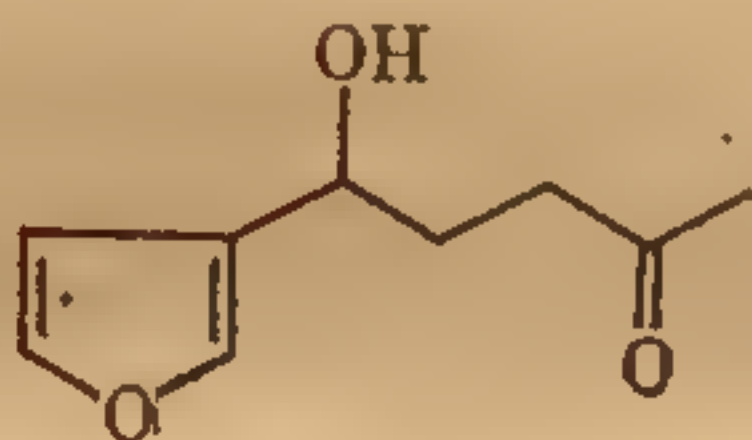
Фитоалексины включают терпеноидные соединения — ришитин и любминин, образующиеся в картофеле, фазолени в зеленой фасоли и писатин в садовом горошке [9]. Некоторые вещества, образующиеся в сладком картофеле в результате повреждения, токсичны для подопытных животных. Одно из них, а именно ипомеамарон, является гепатотоксичным агентом. Два других более токсичных вещества — 4-ипомеанол и 1-ипомеанол — вызывают отек легких у мышей [24].



ипомеамарон



4-ипомеанол



1-ипомеанол

Степень загрязнения рыночного сладкого картофеля этими веществами неизвестна. В некоторых регионах мира, где потребление сладкого картофеля значительно, вероятно, необходимо изучить, имеется ли среди населения, потребляющего этот продукт питания, высокая распространенность легочных заболеваний (например, эмфиземы).

ОТРАВЛЕНИЕ ГРИБАМИ

В США имеется около 5000 видов шляпочных грибов, употребляемых в пищу. Около 100 видов вызывают пищевое отравление, а около 12 видов содержат летальные токсины (поганка бледная *Amanita phalloides* и ложные сморчки *Gyrometra esculenta*). По ряду причин невозможно определить серь-

езность проблемы отравления грибами в США, так как, во-первых, о большинстве случаев не сообщают органам здравоохранения; во-вторых, во многих случаях кишечного расстройства устанавливается неправильный диагноз или эти случаи не связываются с потреблением грибов; в-третьих, отравление грибами не входит в список заболеваний, о которых необходимо сообщать в Министерство здравоохранения, и, в-четвертых, свидетельства о смерти не представляют надежный источник такой информации. Тем не менее Национальное управление по борьбе с пищевыми отравлениями регистрирует около 350 случаев отравления грибами ежегодно, в том числе 70 % у детей в возрасте до 5 лет. Центр изучения ядовитых грибов Министерства сельского хозяйства в Белтсвилле, штат Мериленд, недавно опубликовал данные, полученные только из восьми штатов, в которых было зарегистрировано 105 случаев отравления грибами, в том числе два летальных исхода в 1973 г. Даже такая ограниченная статистика была собрана в результате совместных усилий местных грибных клубов, органов здравоохранения и государственных центров по борьбе с отравлениями. Большинство случаев было результатом неправильной идентификации съедобных грибов [25].

Необходимо подчеркнуть, что наиболее общим типом отравления грибами является неблагоприятная аллергическая реакция, вероятно, на неидентифицированные белки, пептиды или алкалоиды. Некоторые люди чувствительны даже к культивируемым грибам (*Agaricus bisporus*).

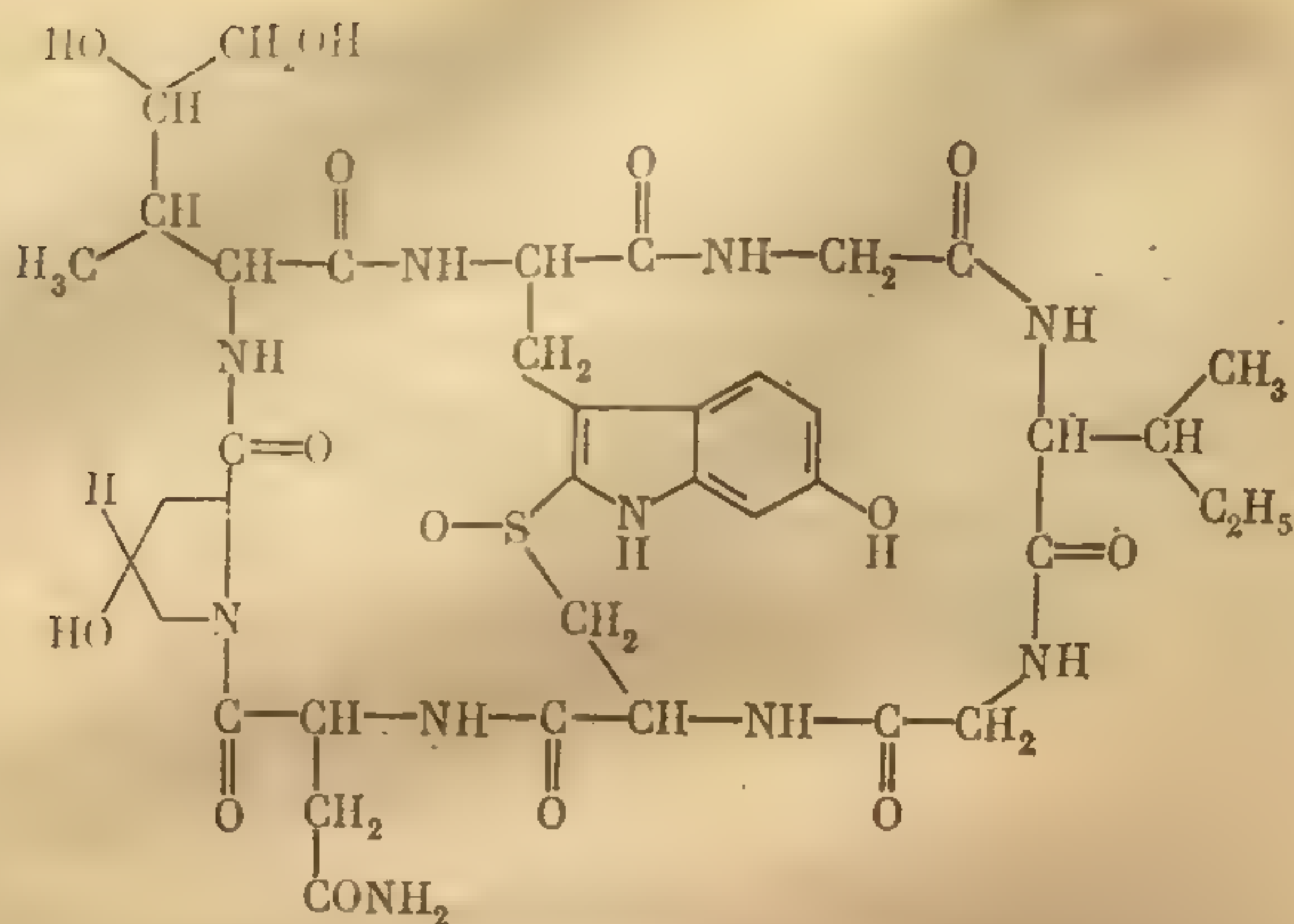
Широкое исследование грибных токсинов привело к разработке классификации, предложенной Линкоффом и Митчеллом [25]. В этой классификации отравления подразделяются на четыре категории на основе наблюдаемых последствий и времени, проходящего после употребления до появления симптомов отравления. Указанная классификация приведена ниже.

Токсины, вызывающие клеточные повреждения

Эти токсины образуют класс А и воздействуют на клетки печени и почек. Примерно через 10 ч появляются симптомы отравления и наступает смерть. Грибы, которые содержат эти токсины, делятся на две группы.

Группа I. Эта группа включает грибы, самыми распространенными среди которых являются *Amanita* и *Galerina*, содержащие смертельные циклопептиды. Токсины действуют постепенно, и человек, отравившийся грибами, может не знать об этом в течение 10 ч.

Группа II. Грибы этой группы характеризуются способностью вырабатывать некоторые исключительно токсичные производные гидразина.



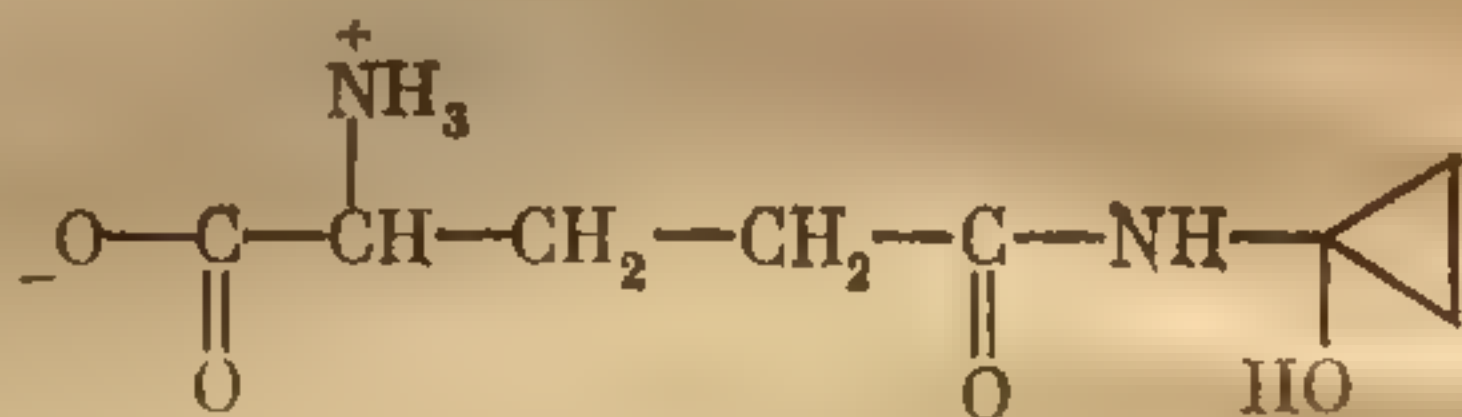
α-аманитин-грибной токсин группы I

К этим грибам относятся ложные сморчки (строчок обыкновенный и мозговой грибок). Смертность у лиц с неблагоприятной реакцией составляет от 15 до 50 %. Главным виновником является *Gyrometra esculenta*, который вырабатывает гиромитрин, высвобождающий при гидролизе токсичный монометилгидразин. Существуют некоторые доказательства того, что эти производные гидразина канцерогенны.

Токсины, поражающие вегетативную нервную систему

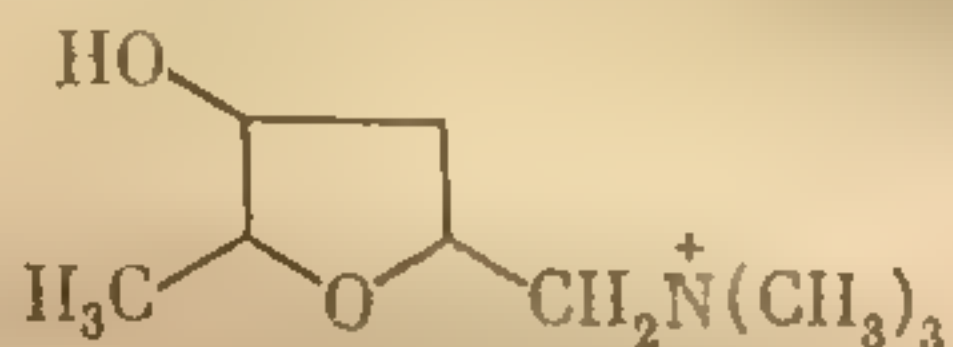
Токсины образуют класс В. Первые симптомы отравления появляются через 0,5—2 ч. Токсины содержатся в грибах следующих групп.

Группа III. При потреблении грибов этой группы (*Coprinus* и *Claviceps*) вырабатываются токсины, которые действуют как антабус — препарат, используемый для лечения алкоголиков. Симптомы отравления включают покраснение лица, металлический привкус во рту, покалывание в конечностях, возможны тошнота и рвота. Летальные случаи не зарегистрированы. Этот тип отравления имеет место при потреблении гриба вместе с алкогольными напитками. Формула активного токсина — коприн (от *Coprinus atramentarius*) дана ниже.



коприн-грибной токсин группы III

Группа IV. Грибы вырабатывают соединения, вызывающие при приеме симптомы отравления мускарином (обильное потоотделение, слюнотечение, слезотечение, мышечные судороги, снижение частоты пульса и кровяного давления и т. д.). К таким грибам относятся *Amanita*, *Clitocybe*, *Inocybe*, *Boletus*. Некоторые из них вырабатывают небольшие количества мускарин, а также других токсинов.

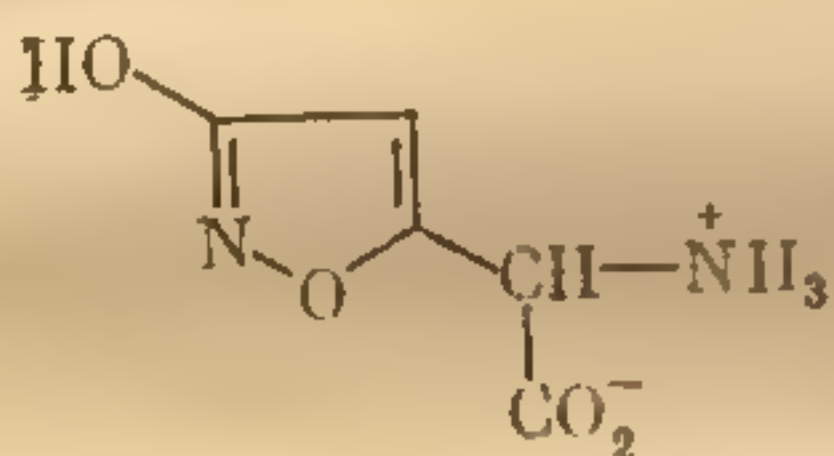


мускариин-грибной токсин группы IV

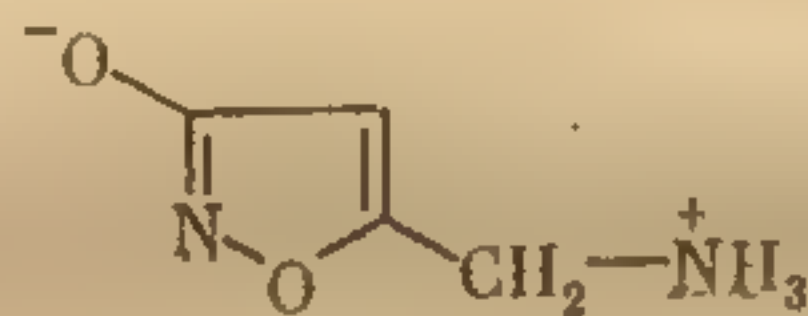
Токсины, поражающие центральную нервную систему

Действие токсинов, образующих класс С, проявляется через 0,5—2 ч после употребления грибов.

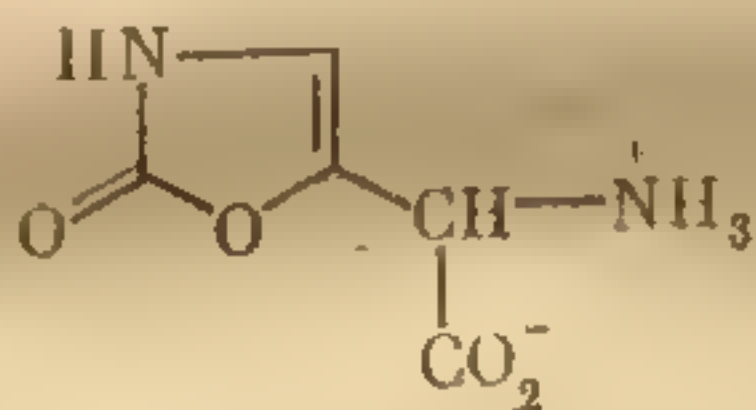
Группа V. Грибы содержат некоторые сильнодействующие производные изоксазола. В эту группу входят в основном виды *Amanita*, в частности *A. muscaria* (мухомор). Симптомы интоксикации включают состояние опьянения, маниакальное поведение, бредовое состояние и глубокий сон. Формулы некоторых токсинов, вызывающих отравление этого типа, представлены ниже.



иботеновая кислота



мушцимол

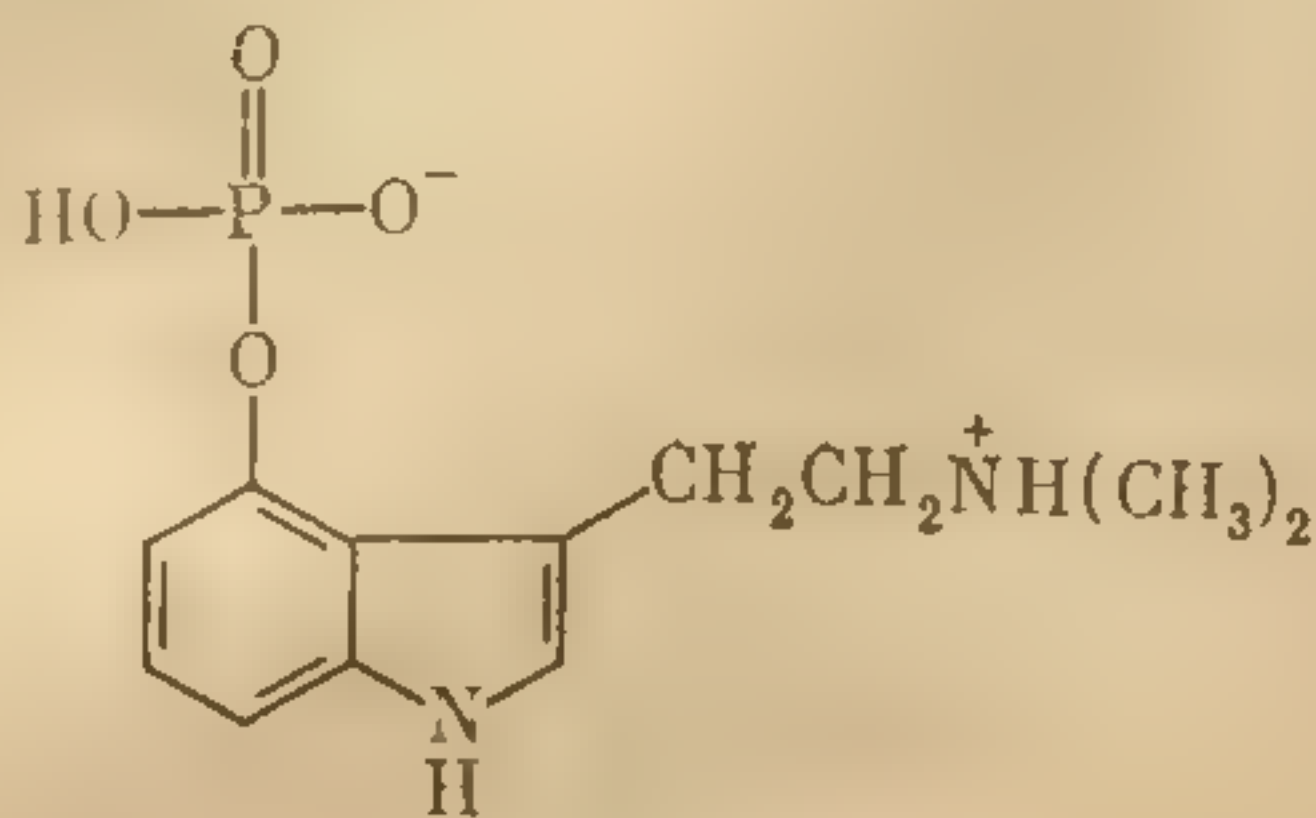


мусказон

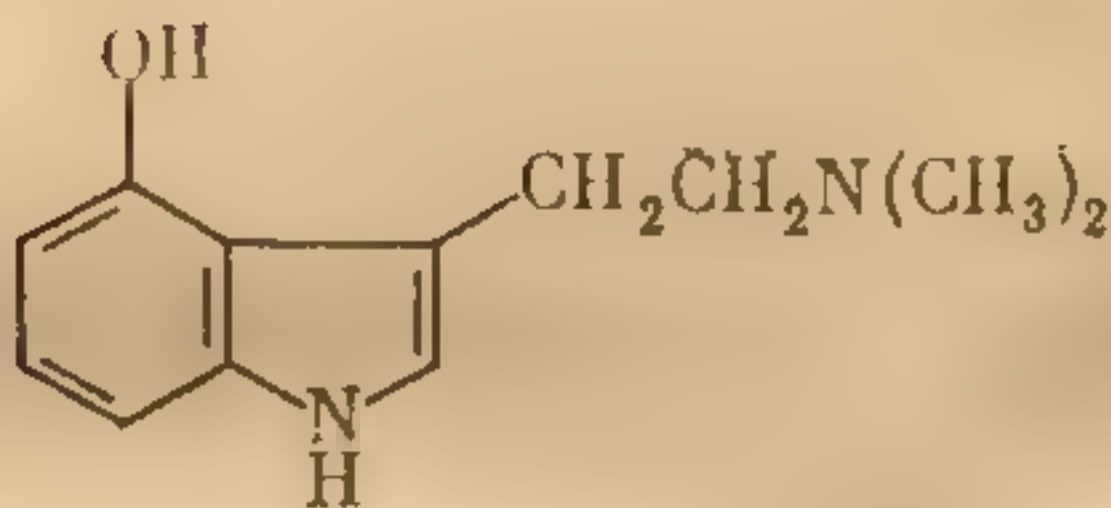
грибные токсины группы V

Группа VI. В этих грибах содержатся сильные галлюциногены. Виды *Psilocybe* и *Panaeolus* — это основные продуценты

галлюциногенов, большинство которых являются производными индола.



псилоцибин



псилоцин

грибные токсины группы VI

Токсины, вызывающие желудочно-кишечное расстройство

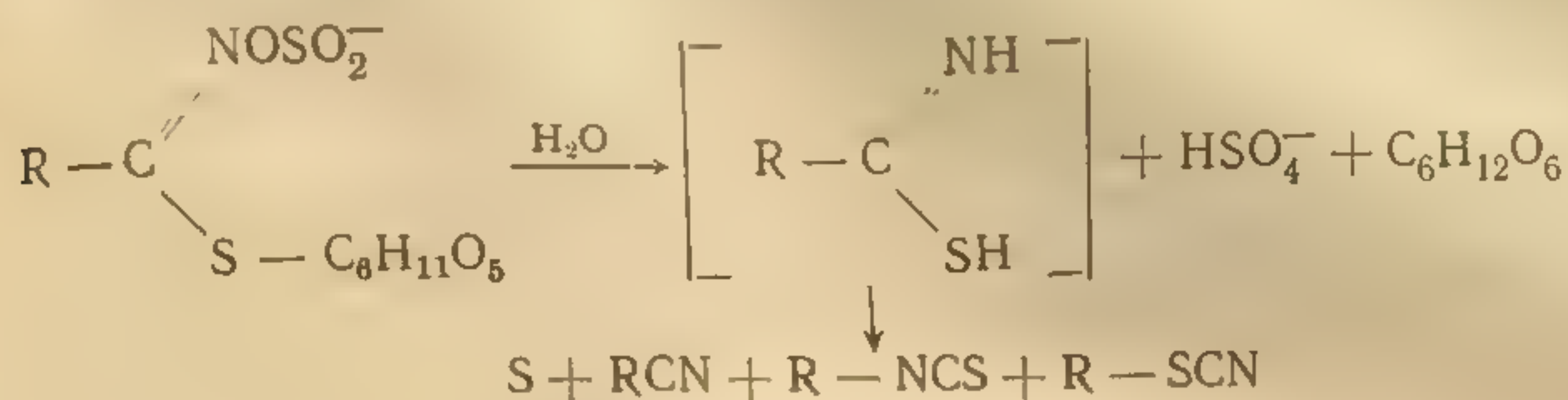
Эти токсины образуют класс D и содержатся в одной группе грибов. Симптомы отравления появляются через 0,5—3 ч.

Группа VII. Грибы многих родов вызывают при приеме рвоту и понос или то и другое вместе. К ним относятся *Agaricus*, *Amanita*, *Boletus*, *Chlorophyllum* и многие другие. В большинстве случаев действующее начало неизвестно.

Зобогенные вещества, имеющиеся в пищевых продуктах

В состав пищевых продуктов входит большое количество соединений, содержащих серу, некоторые из которых вызывают при приеме нежелательные последствия. Одна группа таких соединений содержит глюкозинолаты (тиоглюкозиды). Раньше считалось, что заболевание зобом (гипотиреоз) происходит от употребления некоторых продуктов растительного происхождения, которые, как теперь известно, содержат эти соединения [26]. Предположение подтверждается сообщением 1928 г., в котором отмечалось, что у кроликов, которых кормили в основном капустой, наблюдалась значительно увеличенная щитовидная железа. Другие опыты на животных различных видов, казалось бы, подтверждают эти наблюдения, но окончательно не доказывают их. Имеется недостаточное количество

эпидемиологических и экспериментальных данных для подтверждения того, что эндемический зоб является прямым результатом диеты, богатой глюкозинолатами [27].



Структура глюкозинолата приведена выше. Это соединение всегда ассоциируется с ферментами, которые гидролизуют глюкозинолат на глюкозу, бисульфат и органические соединения, содержащие серу. Последние быстро перегруппировываются с образованием различного количества изотиоцианата, нитрила и серы. Эти реакции гидролиза происходят при дроблении влажного и ненагретого растительного материала. Острый запах многих растений семейства *Cruciferae* (хрен, горчица и т. д.) является результатом образования продуктов гидролиза, причем образование изотиоцианатов кажется предпочтительным направлением гидролиза.

Было исследовано около 300 из 1500 известных видов семейства *Cruciferae* и в каждом было обнаружено несколько различных глюкозинолатов. Белокочанная капуста, цветная капуста, брюссельская капуста, савойская капуста, репа и брокколи являются основными источниками этих веществ для человека [5, 28]. Большая часть этих веществ находится в семенах, а не в других частях растения, причем в некоторых случаях в довольно высокой концентрации. Например, семена репы содержат 0,7—2 % глюконапина и 0,1 % прогоитрина. Для сравнения листья свежей капусты содержат около 350 частей на миллион синигрина, 0,5 части на миллион прогоитрина и от 60 до 800 частей на миллион глюкобратицина. Зобогенная активность ассоциируется с потреблением растений, которые содержат эти глюкозинолаты, и усложняется далее тем, что изотиоцианата — конечный продукт гидролиза глюкозинолата — является зобогенным, так же как некоторые тиоцианаты, изотиоцианаты и нитрилы. Эти соединения, по-видимому, ингибируют включение йода в тироксин и соответствующие соединения. Подсчитано, что необходимо минимум 20 мг гоитрина или 200—1000 мг тиоцианата, чтобы вызвать у человека заметный зобогенный эффект [28]. Следовательно, если известны содержание этих соединений и величина потребления каждого растения, то маловероятно, чтобы у взрослого человека наблюдалось острое зобогенное действие. Эффект постоянного приема низких доз в течение длительного времени неизвестен.

ВЫВОДЫ

Вещества, выбранные в данном разделе для анализа, представляют случайный набор компонентов продуктов растительного происхождения, относительно которых возникли вопросы об их безопасности или о которых известно, что они опасны при определенных условиях экспозиции. Рассмотренные соединения представляют широкий набор химических типов с различной биологической активностью. Некоторые из них обладают характеристиками, которые требуют установления определенного контроля за их воздействием на человека. Эти аспекты опасности в натуральных продуктах рассматриваются более подробно в последних разделах данной главы.

Представленный обзор не является исчерпывающим, но делается попытка показать различные опасности, которые были обнаружены в продуктах растительного происхождения. Более глубоко изучены вещества, которые отличаются умеренно выраженной острой токсичностью (например, соланин, цианогенные глюкозиды, оксалат и грибные яды).

Некоторые упомянутые вещества были исследованы в последние годы методами современной токсикологии и эпидемиологии, в результате чего получены убедительные доказательства того, что хроническое воздействие низких уровней может вызвать отрицательные последствия (например, ипомеамарон и кверцетин). Ранее подчеркивалось, что продолжающиеся исследования природных компонентов продуктов растительного происхождения с использованием общепринятых методик, вероятно, откроют неожиданно большое количество ядовитых веществ. В большинстве случаев не будет известна степень риска для человека, но, как и в случаях со многими синтетическими химическими веществами, необходимо будет полагаться на данные опытов на животных.

ПРИРОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОЧВЫ И ВОДЫ, НАКАПЛИВАЮЩИЕСЯ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Некоторые важные неорганические вещества, имеющиеся в пищевых продуктах, рассматриваются в главах 3 и 4. Примерами химических веществ этого класса являются многие неорганические вещества, некоторые из которых являются хорошо известными питательными веществами, а другие потенциально опасными. Вещества, находящиеся в продуктах растительного происхождения, их химические концентрации и химические формы зависят частично от характеристик почвы, на которой они выращиваются. Накопление таких веществ в продуктах, полученных из наземных и морских животных, происходит

МЕТАБОЛИТЫ РАЗВИВАЮЩИХСЯ

Бактериальные токсины в разделе предметом об грибов, которые про (сины) и могут заражать

Плесени могут вырабатывать токсины, многие из которых являются метаболитами. Однако в ходе исследований из-за незаметного действия загрязняющих веществ оказывают токсическое действие на организм человека. Плесени в результате роста выделяют токсины, которые имеют не только токсическое действие, но и в течение последних десятилетий в настоящее время по

в результате потребления животными растений и воды, содержащих эти вещества. Естественное содержание веществ в пищевых продуктах может быть изменено в результате деятельности человека.

Накопление нитратов из почвы является свойством некоторых съедобных растений. Процесс накопления иногда очень сложный, и на него могут влиять многие факторы, например разновидность и сорт растения, стадия зрелости, общее его состояние, влагосодержание, тип почвы и удобрения. Повышенное содержание нитрата в некоторых растениях (например, в шпинате) может вызвать метгемоглобинемию у детей, которые потребляют эти растения [29]. В шпинате было 218 мг нитрита на 100 г массы влажного растения и микроколичество нитрата. Это наблюдение соответствует положению о том, что окисление нитритов до нитратов происходит при хранении овощей [30]. При определенных условиях нитриты реагируют с природными аминами, в результате чего образуются канцерогены — нитрозамины. Эти соединения рассматриваются далее.

МЕТАБОЛИТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Бактериальные токсины рассматривались в главе 2. В этом разделе предметом обсуждения являются продукты обмена грибов, которые проявляют токсичные свойства (микотоксины) и могут заражать пищевые продукты.

Микотоксины

Плесени могут вырабатывать разнообразные вторичные метаболиты, многие из которых обладают биологической активностью. Человечество получило большую пользу от многих грибковых метаболитов, оказавшихся полезными антибиотиками. Однако в ходе истории народы страдали от ряда болезней из-за незаметного воздействия токсичных грибковых продуктов, загрязнявших пищу. Грибковые метаболиты, способные оказывать токсическое действие на людей и животных, называются микотоксинами (от греческого слова «mykes», которое означает «грибки»). Болезненные состояния, возникающие в результате воздействия микотоксинов, называются микотоксикозами. Проблема микотоксикозов у людей (и скота) имеет не только историческое значение, она все еще существует и в течение последних 15 лет привлекла возросшее внимание международной общественности. Открытие в начале 60-х годов высокотоксичных и канцерогенных микотоксинов, известных в настоящее время под названием афлатоксинов, привело к рас-

ширению современных исследований и деятельности по борьбе с ними.

В литературе по ветеринарии и медицине описаны многочисленные вспышки микотоксикозов у людей и скота, самым ярким примером которых является эрготизм [31]. Эта болезнь, характеризующаяся тревожными проявлениями в виде судорог, галлюцинаций и гангрены конечностей, была впервые распознана в средние века. Она вызывается употреблением хлеба и других продуктов, приготовленных из муки, которую получают при переработке зерна, зараженного химическими побочными продуктами жизнедеятельности спорыньи (*Claviceps purpurea*).

Другими менее распространенными, но одинаково опасными болезнями, связанными с продуктами и кормами, зараженными грибами, являются следующие: алиментарно-токсическая алейкия — болезнь, сопровождаемая кровотечениями [32]; болезнь желтого риса — форма интоксикации, которая характеризуется параличом, судорогами и остановкой дыхания [33]; геморрагическое заболевание — стахиботриотоксикоз [34].

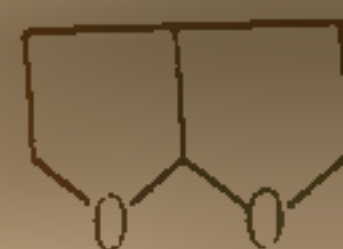
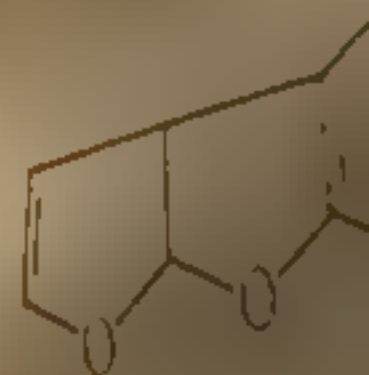
Эти и многие другие микотоксикозы, которые наблюдаются вскоре после потребления продуктов или кормов, зараженных плесенью, являются результатом нехватки пищевых продуктов или незнания возможных последствий.

Афлатоксины

Определение. Термин «афлатоксины» относится к группе близких соединений, извлеченных из грибов *Aspergillus flavus* и *A. parasiticus*. Этот термин используется также для обозначения метаболитов соединений, вырабатываемых организмом животных, которым скармливали афлатоксины. Отдельные члены этой группы обозначаются добавлением буквы и цифры, относящихся к молекулярной или биологической характеристике соединения. Основными грибковыми метаболитами являются два соединения, которые испускают голубое свечение при ультрафиолетовом облучении (афлатоксины B_1 и B_2), и два соединения, которые испускают зеленое свечение (афлатоксины G_1 и G_2). Эти четыре афлатоксина составляют группу, которая обычно находится в пищевых продуктах, а также являются токсинами, имеющими доступные методы определения. Большинство отчетов об обнаружении афлатоксинов в пищевых продуктах обычно отмечают присутствие этих четырех соединений [35].

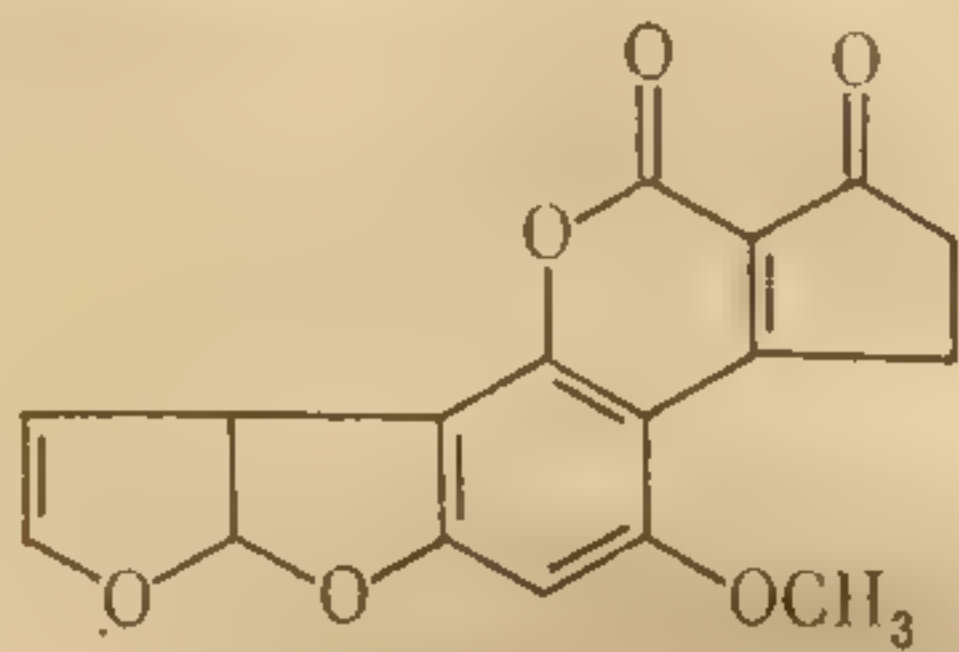
Другим афлатоксином, представляющим интерес в отношении заражения пищевых продуктов, является афлатоксин M_1 , который в свою очередь является метаболитом B_1 и выделяется с молоком у лактирующих животных после потребления зараженного корма [36].

Химические исследования.
для с...
м...
парафуран...

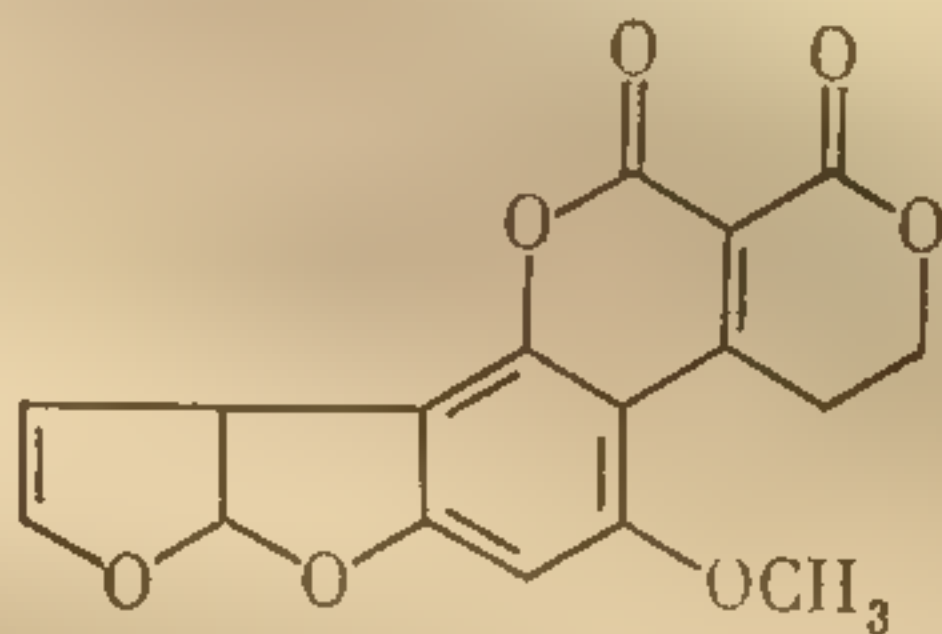


Они термос...
дов обработки...
чениях будет с...
методы пригото...
и M_1 во всех г...
шинство извесе...
из продуктов,
оксидов от де...
сиров и качес...
строения. Коли...
тенсивности фл...
сивностью фл...
ных хромато...
существующих...

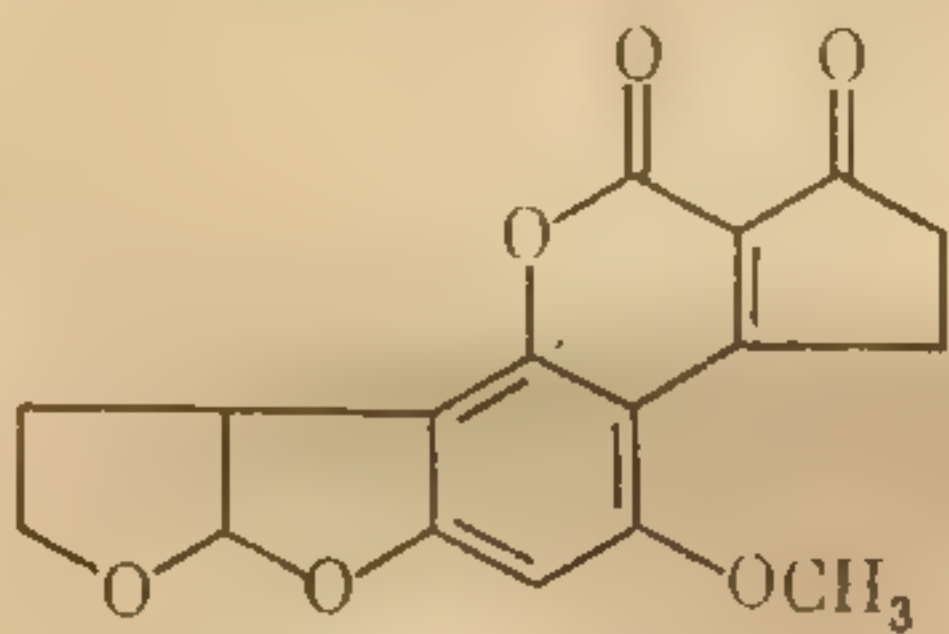
Химические характеристики и аналитические методы исследования. Афлатоксины и небелковые органические соединения с низкой молекулярной массой (например, афлатоксин В₁ имеет молекулярную массу 312) содержат необычную часть дифурофурана, связанную с замещенным ядром кумарина.



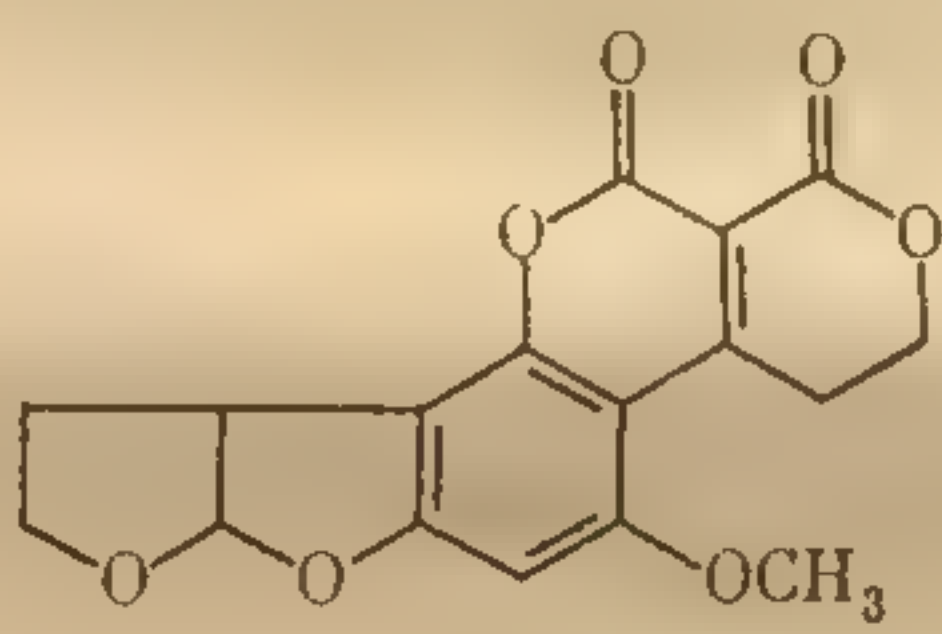
B₁



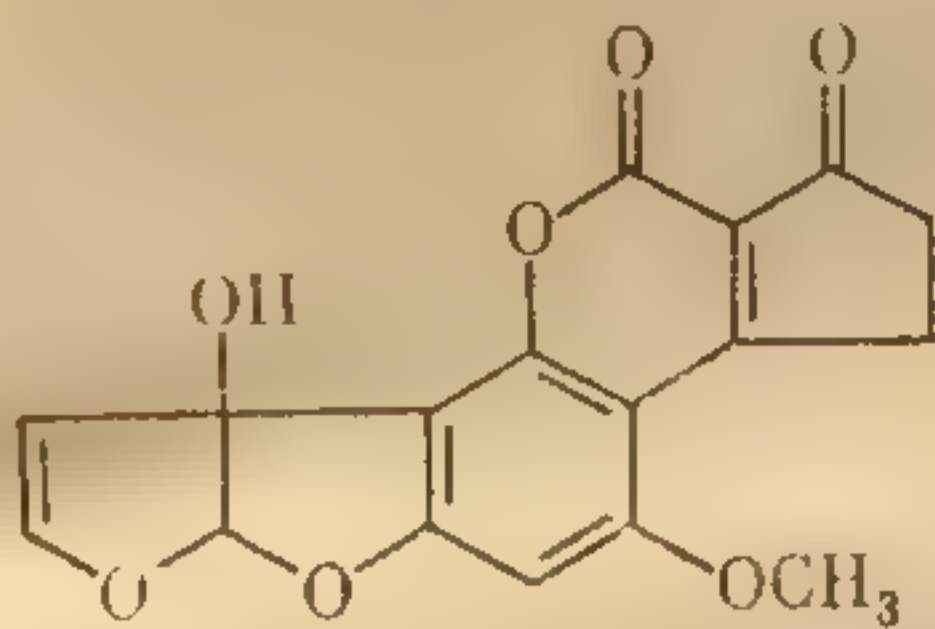
G₁



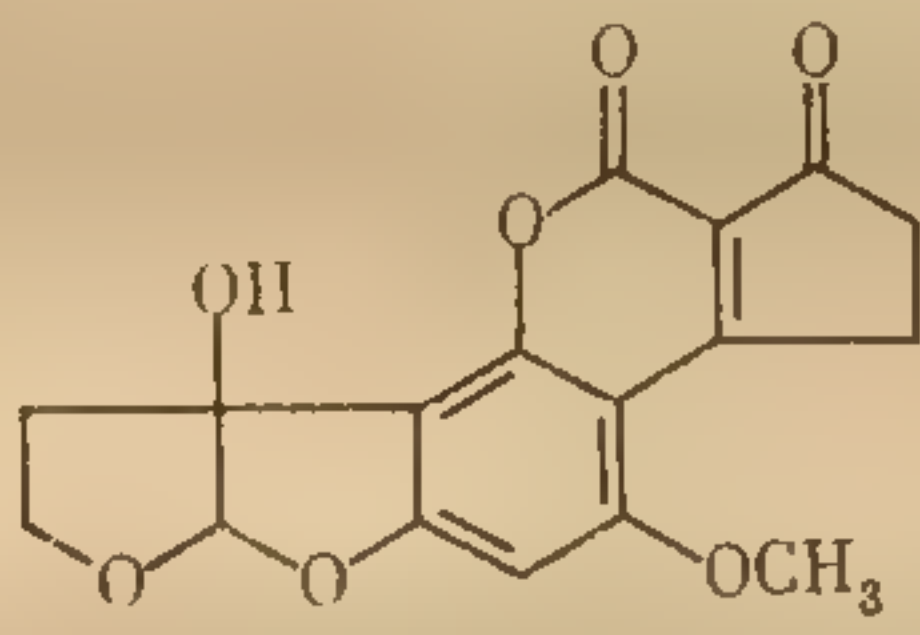
B₂



G₂



M₁



M₂

афлатоксины

Они термостабильны и сохраняются при большинстве видов обработки продуктов. Однако о некоторых важных исключениях будет сказано в последующих разделах. Аналитические методы пригодны для определения афлатоксинов В₁, В₂, G₁, G₂ и M₁ во всех продуктах, которые могут быть заражены. Большинство известных методов включают извлечение токсинов из продуктов, несколько видов хроматографического отделения токсинов от других веществ, количественное определение токсинов и качественные реакции установления их химического строения. Количественное определение включает сравнение интенсивности флюоресценции предполагаемых токсинов с интенсивностью флюоресценции стандартных токсинов на тонкослойных хроматографических пластинах. Необходимо применять существующие методы установления строения токсинов для

получения несомненных доказательств того, что определяемые вещества действительно являются афлатоксинами. В последние годы появилось большое количество методов быстрой проверки качества пищевых продуктов. Описание этих методов дано в сборнике ассоциации химиков-аналитиков [37]. Методы, описанные в данной главе, были подвергнуты тщательным межлабораторным испытаниям и применяются с высокой степенью надежности во многих лабораториях мира.

Сложность в установлении содержания афлатоксина в партии пищевых продуктов возникает из-за того, что заражение происходит в высокой степени локально. Если учитывать аналитические данные, то основная трудность заключается в том, чтобы получить пробы, которые дадут достоверные результаты. Исключением являются жидкие продукты, например, молоко. В работах [37, 38] даны рекомендации по снятию проб и анализу пищевых продуктов.

Необходимо отметить, что присутствие плесени на пищевых продуктах не является доказательством присутствия афлатоксинов. И наоборот, афлатоксины могут быть обнаружены в пищевых продуктах без очевидного роста плесени [39].

Влияние афлатоксинов на здоровье. Пищевые продукты, зараженные афлатоксинами, представляют проблему, масштаб которой еще не известен. Афлатоксины, в частности В₁, высокотоксичны для животных (токсическое действие проявляется в первую очередь поражением печени). Зарегистрировано несколько случаев острого афлатоксикоза у людей. Самый крупный случай очевидного афлатоксикоза произошел осенью 1974 г. в нескольких деревнях Индии. Было поражено около 400 человек и более 100 умерли от поражения печени [40]. Кукуруза, важная составная часть рациона, была заражена афлатоксинами на уровне от 0,25 до 15,6 мг на 1 кг массы.

Энцефалопатия и жировое перерождение внутренних органов (ЭЖП), смертельное детское заболевание ассоциировалось с потреблением афлатоксина в Таиланде [41]. Твердо установлено, что синдром Рея — болезнь, напоминающая ЭЖП, является важной причиной детской смертности в США и других странах и признается, что, по крайней мере, частично она возникает из-за потребления афлатоксина [42]. Эта болезнь, вероятно, имеет сложную этиологию, однако в настоящее время конкретные ассоциации еще не описаны.

Только в последние годы появилась возможность диагностики острого афлатоксикоза у людей. Вероятно, с появлением этой возможности у людей будут распознаны другие случаи острого афлатоксикоза. Все виды животных оказались неустойчивы к острому токсическому действию афлатоксинов [43]. Вполне разумно предполагать поэтому отсутствие такой устойчивости и у людей. Важный вопрос об относительной чувствительности остается без ответа.

Для возникновения острого афлатоксикоза нужен такой уровень заражения пищевых продуктов, которого нет в большинстве регионов земного шара, хотя это утверждение, возможно, неоправданно ввиду серьезной нехватки информации о распространности афлатоксинов. Однако существует другой аспект проблемы афлатоксина, возможно, еще более серьезный. Вскоре после открытия афлатоксинов в начале 60-х годов в Англии было обнаружено, что эти вещества были сильными канцерогенами, вызывающими у подопытных животных первичные опухоли печени [35, 44]. Это наблюдение многократно повторялось в опытах на животных. Для крыс некоторых линий афлатоксин В₁ — это самый сильный канцероген из всех известных [39]. Интересно отметить, что мыши оказались самыми устойчивыми к канцерогенному действию афлатоксинов [44]. Относительная чувствительность человека к афлатоксинам неизвестна, хотя эпидемиологические исследования, проводящиеся в различных регионах Юго-Восточной Азии и Африки, где имеется высокая заболеваемость гепатомой, указывают на связь между заболеваемостью раком и содержанием афлатоксина в диете. Эти исследования не доказали существования причинно-следственной связи, но имеются серьезные предположения о вероятности такой ассоциации [45]. Международное агентство по исследованию рака Всемирной организации здравоохранения (IARC) упоминает афлатоксин в качестве известной причины рака у людей [46]. Для понимания неопределенности классификации афлатоксина в качестве «известного» канцерогена необходимо обратиться к монографии IARC [47].

Необходимо приложить максимум усилий для уменьшения воздействия афлатоксинов на человека. У скота и птицы афлатоксины также вызывают различные болезни. Мировые потери продуктов животного происхождения из-за афлатоксинов неизвестны, но экономические потери, вероятно, довольно значительны. Заражение корма для скота афлатоксинами вызывает беспокойство, так как остаточное количество токсинов обнаруживается в мясе, молоке и яйцах [36]. Среди этих трех продуктов молоко больше других подвержено заражению. Особый афлатоксин, который выделяется в молоко, М₁ также канцероген [47] и, хотя обнаруженные уровни довольно низкие (обычно 1 мкг/кг), существует риск для здоровья, в особенности для здоровья маленьких детей. Этот вывод основывается на том, что маленькие дети более чувствительны к токсическому действию афлатоксинов, чем взрослые, и их рацион почти полностью состоит из молока.

В связи с этим во многих странах установлены ограничения на содержание афлатоксина в пищевых продуктах, подверженных заражению. Введение этих ограничений уже повлияло отрицательно на международную торговлю, и ожидается усиление деятельности контрольных органов [35, 48]. Другие

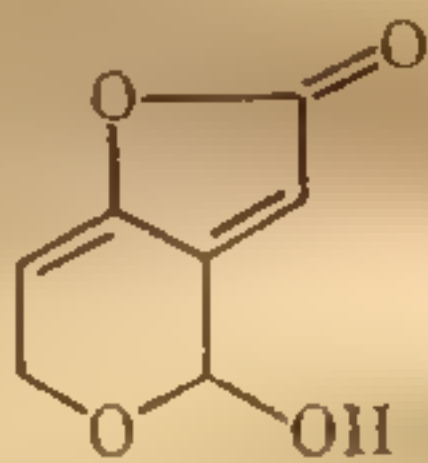
аспекты проблемы регулирования и контроля содержания афлатоксина рассматриваются в следующем разделе.

Продукты, подверженные заражению афлатоксинами. Хотя афлатоксины впервые были обнаружены в земляном орехе и производных продуктах, в настоящее время наиболее важным источником афлатоксинов является кукуруза. Последнее действительно для США, но ограничивается той частью урожая кукурузы, которая выращивается в юго-восточных штатах. Проблема с земляным орехом все равно остается, хотя в среднем зараженность земляных орехов в настоящее время намного ниже, чем при открытии афлатоксина. Количество людей, которые потребляют орехи, намного больше числа жителей юго-восточных штатов, потребляющего местную кукурузу. Необходимо отметить, что сладкая кукуруза (свежевареная для непосредственного употребления, замораживания или консервирования) не считается продуктом, подверженным заражению афлатоксинами [49]. Семена хлопка, копра и некоторые орехи также подвержены заражению афлатоксином. Во многих регионах земного шара были проведены исследования различных продуктов, и результаты этих исследований опубликованы [49].

Заражение продуктов афлатоксином происходит при соответствующих условиях окружающей среды, пригодных для развития грибка-продуцента. В настоящее время еще не определены точно все факторы, способствующие заражению афлатоксином. Установлено, однако, что урожай может быть заражен на поле во время роста, особенно в неблагоприятных для растений условиях (например, при засухе и поражении вредителями). Заражение может происходить и при неудовлетворительной сушке урожая до хранения, а также при недостаточной защите урожая от увлажнения при хранении. Проблемы заражения наиболее серьезны в тропических и субтропических регионах, где климат способствует росту грибков-продуцентов, однако заражение происходит также и в регионах с умеренным климатом [35, 39, 49].

Патулин

Патулин — это микотоксин, который вызвал к себе большое внимание в последние годы. Это соединение было открыто в ходе длительного и напряженного поиска новых антибиоти-



патулин

ков. Впервые он был выделен в кристаллической форме Чейном и др. в 1942 г. из *Penicillium claviforme* и получил название «клавицин» [50]. Другие исследователи выделяли подобный материал из других видов плесени и давали ему название в зависимости от источника плесени. В связи с этим в литературе встречаются синонимы патулина, включая клавицин, экспансин, миконин, пеницидин, лейкопин, терцинин. Название «патулин» было окончательно принято при выяснении его точной химической структуры Вудвардом в 1949 г. [51]. Патулин — это антибиотик, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Его испытывали в качестве антибиотика при обычной простуде, но эффекта обнаружено не было, и эта идея была оставлена. Последующие попытки использовать патулин в виде крема-антибиотика для местных аппликаций были также непродолжительны, так как этот крем вызывал раздражение кожи, а принятый орально патулин вызывал рвоту и тошноту [52].

Дикенс и Джонс [53] сообщили в 1961 г., что подкожное введение 0,2 мг патулина 2 раза в неделю самцам крыс в течение 61—64 нед вызвало саркому в месте инъекции у шести из восьми животных, выживших после 64—69 нед. После этого было проведено несколько исследований подострой (хронической) токсичности. Ни одно из этих исследований не установило, что патулин является химическим канцерогеном или проявляет мутагенную активность.

В результате того, что Дикенс и Джонс [53] считали патулин возможным канцерогеном, а плесени, вырабатывающие патулин, обычно обнаруживаются на пищевых продуктах, были приложены большие усилия для разработки и применения чувствительных аналитических методов определения патулина в таких продуктах. Некоторые методы основаны на образовании цветных продуктов реакции. Например, два метода тонкослойной хроматографии (ТХ) включают реакцию образования альдегидной группы (см. формулу) при взаимодействии с гидрохлоридом фенилгидразина или 3-метил-2-бензотиазолином для получения яркоокрашенного продукта, пригодного для визуального или денситометрического определения. Разработано несколько методов газожидкостной хроматографии (ГЖХ), основанных на образовании ацетата, трифторацетата или их силилэфирных производных. Эти методы особенно удобны для газовой хроматографии с масс-спектрометрическим анализом. Последний разработанный метод основан на определении поглощения патулином жесткого ультрафиолетового излучения с длиной волны около 270 нм после нормального или обратного разделения при жидкостной хроматографии под высоким давлением (ЖХВД). Методы ЖХВД могут обнаружить патулин в яблочном соке при содержании около 14 нг/мл [54].

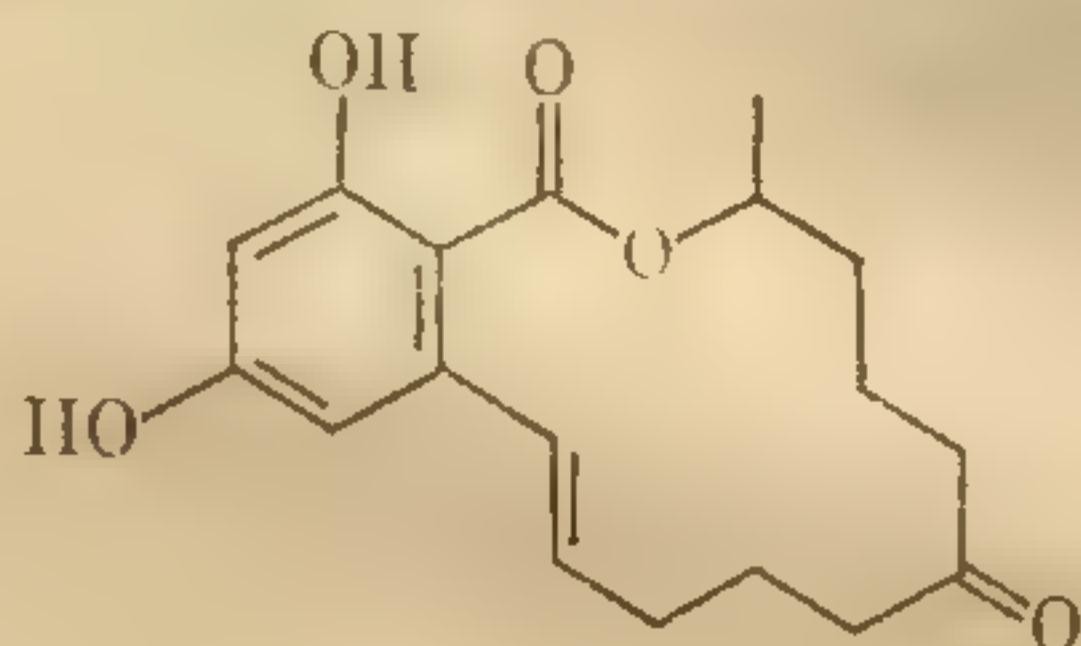
Патулин ассоциируется в основном с грибом яблочной гнили (*Penicillium expansum*) и с *P. urticae*, грибом, который обычно обнаруживается в почве и на живые растения. Для исследования фруктов и зерна на возможное присутствие патулина были использованы аналитические методы, описанные ранее. Эти исследования показали, что горькая гниль яблок может содержать патулина до 136 мг на 1 кг фруктов. Ничего удивительного поэтому не было в том, что когда FDA исследовало коммерческий яблочный сок, то 37 % из 136 образцов содержали патулина в среднем 69 нг/мл (от 40 до 440 нг/мл) [55]. Другие фрукты (персики, груши, абрикосы, вишни) содержали патулин при наличии хотя бы частичной гнили. Патулин был обнаружен в 4 из 21 образца печеных продуктов, в пробах почвы и в соломе. Хотя *P. expansum* был использован для созревания некоторых сортов колбасы, однако патулин не был в них обнаружен, вероятно, из-за высокой химической активности патулина по отношению к сульфгидрильным соединениям (цистеину, глутатиону и т. д.) [56]. Продукты реакции, хотя они и не исследованы еще полностью, вероятно, нетоксичны. Обнаружено, что процессы ферментации разрушают или удаляют патулин.

Зеараленон

Бакстон и Легенхаузен [57] наблюдали в 1927 г. случай тяжелого гиперэстрогенизма в некоторых стадах свиней в штате Айова. Причиной заболевания была сильно заплесневевшая кукуруза, которая использовалась для корма. После же перевода на другой корм состояние животных улучшилось и они полностью выздоровели. Сходные случаи гиперэстрогенизма наблюдались у свиней многократно. Этот синдром связывается с приемом метаболитов *Fusarium tricinctum*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme*, развивающихся, в частности, на кукурузе и ячмене [58].

Основными симптомами эстрогенного синдрома у свиней являются опухание и отек вульвы, выпадение прямой кишки и влагалища, увеличение матки и атрофия яичников. В результате появляются бесплодие, уменьшение опороса и потеря массы. У других животных и птиц (мышей, кроликов, индюшат и овец) наблюдаются те же симптомы. Микотоксин — зеараленон — был выделен и описан в 1962 г. Стобом и др. Это производное лактона резорциловой кислоты, структура которого показана ниже [59]. Различные исследователи присвоили ему название эстрогенного вещества, образующегося при брожении (FES), F—2 и лактон резорциловой кислоты (RAL). В естественных условиях он обнаруживается вместе с небольшими количествами многих близких производных. Химическое восстановление кетона и экзоциклических функциональных групп с двойными связями приводит к образованию

двух эпитимических спиртов, причем оба встречаются в природе, а один из них (изомер с более высокой точкой плавления) приблизительно в 4 раза активнее зеараленона. Этот изомер в настоящее время выпускается промышленностью и скормливается скоту для ускорения роста. Более 100 других производных (продуктов реакций) зеараленона были синтезированы и испытаны на биологическую активность.



зеараленон

Для определения зеараленона в пищевых продуктах и кормах разработан ряд достоверных аналитических методов, включающих тонкослойную хроматографию (ТСХ), которая основана на естественной флюоресценции зеараленона или на усилении интенсивности флюоресценции при опылении хлоридом алюминия. Другие визуальные методы ТСХ основаны на использовании распыляемых реагентов (H_2SO_4 при нагревании и $K_3Fe(CN)_6-FeCl_3-HCl$). Эти простые и недорогие методы пригодны для определения зеараленона в зерне до уровня 50 нг/г [60].

После образования производных зеараленон обнаруживается также методами газожидкостной хроматографии; идентичность подтверждается при получении других производных зеараленона (диметилового эфира, метилоксима и т. д.) с последующей газожидкостной хроматографией или масс-спектрометрией. Эти методы пригодны для определения зеараленона до уровня 100 нг/г [60].

Отличный аналитический метод, разработанный в последнее время, основан на поглощении зеараленоном ультрафиолетового излучения с длиной волны 273 нм. Этот метод использует ЖХВД и имеет предел чувствительности 10 нг/г [61].

Зеараленон часто обнаруживается вместе с другими микотоксинами, включая афлатоксин, охратоксин, Т-2-токсин и другие трихотеценовые токсины, а это привело к разработке нескольких скрининговых методов для определения более чем одного микотоксина. Большинство этих методов основано на ТСХ и, несмотря на их эффективность, имеют относительно низкую чувствительность [60].

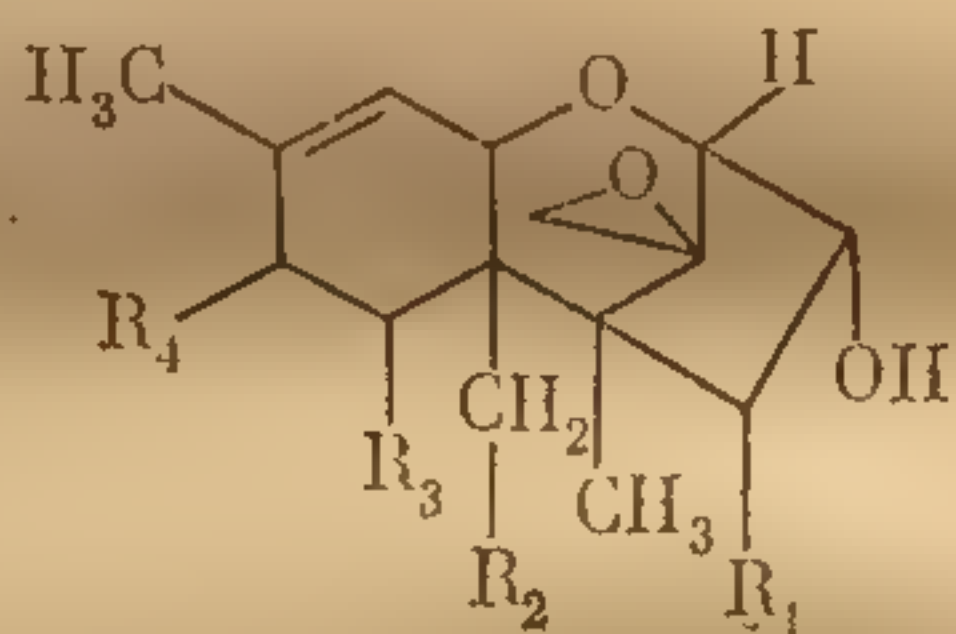
Разработка достоверных аналитических методов определения зеараленона привела к изучению его распространенности

в природе. Современные данные указывают на то, что зеараленон периодически обнаруживается в зерне, в частности в кукурузе, которая была поражена гнилью в початках обычно на уровне от 0,1 до 200 мкг на г. В докладе Министерства сельского хозяйства по урожаю кукурузы за 1967 г. и по урожаю на экспорт за 1968—1969 гг. отмечается, что зеараленон был обнаружен в 6 из 576 образцов на уровне от 450 до 800 нг/г. Однако после сильного поражения кукурузы, охватившего Средний Запад в 1972 г., FDA обнаружило, что 17 % из 223 образцов на терминальном элеваторе содержали зеараленон на уровне от 0,1 до 5,0 нг/г. Зеараленон иногда обнаруживался в пшенице, ячмене, овсе, сорго, кунжуте, сене, кукурузном силосе, кукурузном масле и крахмале из кукурузы, содержащей зеараленон [58].

На фермах заражение кормов зеараленоном может быть причиной значительных экономических потерь. Большее беспокойство вызывает то, что зеараленон был обнаружен в пищевой кукурузе и показал положительный результат при скрининговых исследованиях мутагенной активности [62]. Его структурное сходство с диэтилстильбэстролом и эстрогенная активность поднимают вопросы относительно значения присутствия этого соединения для здоровья так же, как и других эстрогенных веществ в пищевых продуктах. В настоящее время нет ответов на эти вопросы.

Трихотецены

На примере трихотеценов наиболее ярко проявляется способность грибов вырабатывать вторичные метаболиты. Этот класс микотоксинов, содержащих ядро трихотецена, вырабатывается различными видами *Fusarium*, *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Cephalosporium*, *Verticimonosporium*, *Cylindrocarpum*,



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Т-2 токсин	ОАс	ОАс	Н	(СН ₃) ₂ СНСН ₂ СО ₂
НТ-2 токсин	ОН	ОАс	Н	(СН ₃) ₂ СНСН ₂ СО ₂
ДАС	ОАс	ОАс	Н	Н
ДОН	Н	ОН	ОН	О

Таблица 25

Микотоксикозы	Поражаемые виды	Возбудитель
Алиментарно-токсическая алейкия	Люди, лошади, свиньи	<i>F. sporotrichioides</i>
Стахиботриотоксикоз	Люди, лошади, свиньи, птица	<i>Stachybotrys atra</i>
Токсикоз от заплесневевшей кукурузы	Свиньи, коровы	<i>F. tricinctum</i>
Дендрохитотоксикоз	Лошади, овцы, свиньи	<i>Dendrochium toxicum</i>
Токсикоз от стручков фасоли	Лошади	<i>F. solani</i>
Токсикоз от красной плесени	Люди, лошади	<i>F. graminearum</i>

Источник: Y. Ueno, Trichothecenes Overview Address in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Inc., Park Forest South, IL., 1977, pp. 189—207.

Stachybotrys. Известно более 40 трихотеценовых метаболитов, одни из них биологически активны, а другие являются чрезвычайно сильнодействующими токсинами [58, 63]. Некоторые метаболиты являются причиной тяжелых вспышек микотоксикозов (табл. 25). Приведенные токсикозы характеризуются общими симптомами, и эти же симптомы обнаруживаются у подопытных животных, подвергнутых действию того или иного трихотецена. Эти симптомы включают рвоту, отеки, кровотечение, некроз кожи, нервные расстройства, деструкцию костного мозга, лейкопению и отказ от пищи. Часто наблюдаемые симптомы у людей включают дерматит, кашель, ринит, носовое и горловое кровотечение.

Трихотецены, встречающиеся в природных условиях, классифицируются [63] на четыре группы: имеющие функциональную группу, отличающуюся от кетонной, при C_8 ; имеющие карбонил при C_8 ; макроциклические производные; имеющие эпоксидную функцию при $C_{7,8}$ (см. формулу). Вообще, эти соединения являются бесцветными, кристаллическими, оптически активными, твердыми веществами, слабо растворимыми в воде. Эфирные функции легко гидролизуются в кислоте или в щелочи с образованием спиртов; эпоксидная функция структурно защищена и стабильна [58].

Разработка надежных аналитических методов определения этого класса соединений происходила медленно из-за большого количества близких производных, легкости гидролиза различных эфирных функциональных групп и отсутствия поглощения ультрафиолетового излучения с длиной волны более 210 нм. Первые разработанные методы были основаны на ТСХ с орошением H_2SO_4 или р-нисовым альдегидом для визуализации. Более поздние методы включали образование соответствующих производных (ацетатов, силанов и т. д.) с последующей ГЖХ

для идентификации и количественного анализа, а также газовой хроматографией и масс-спектрометрией для подтверждения идентичности. Эта технология имела пределы чувствительности от 10 до 50 нг/г [64]. В последнее время была разработана технология жидкостной хроматографии под высоким давлением, требующая первоначального приготовления эфира бензойной кислоты, который затем определяется (нижний предел чувствительности для определения Т-2 токсина около 10 нг/г) [65]. Для Т-2 токсина была испытана методика радиоиммунологического анализа, которая дала многообещающие результаты [66]. Наконец, был разработан биологический метод для определения трихотеценовых микотоксинов, основанный на чувствительности морских жаброногих ракообразных (*Artemia salina*) к большинству членов этой группы соединений. Методов для идентификации всех членов класса трихотеценов нет.

Разработка достоверных аналитических методов была ключом к получению данных по распространенности трихотеценов в природных условиях. Первые данные о распространенности трихотеценов в природе появились в 1971 г. при вспышке микотоксикоза в стаде скота в Висконсине. Тридцать животных умерли с типичным геморрагическим синдромом, который ранее ассоциировался с токсикозом, вызванным заплесневелой кукурузой у других животных. Микотоксикоз вскоре был прослежен, как результат скармливания корма, сильно зараженного *F. tricinatum*. Глубокое исследование этого корма привело к открытию Т-2-токсина. Корм был заражен на уровне 2 мкг/г [67].

Виды грибов, способные вырабатывать метаболиты трихотецена, часто обнаруживаются в пищевых продуктах и корме. Предполагается, что трихотецены являются причиной микотоксикоза у людей и животных, однако они очень редко выделяются и определяются. Несколько описанных случаев включают идентификацию трихотецена, ниваленола и деоксиниваленола (ДОН) в ячмене, выращенном в Японии, в 1972 г. Весондер в 1973 г. дополнительно идентифицировал ДОН в кукурузе, выращенной в штате Огайо, на уровне 20 нг/г. Эта кукуруза была связана с микотоксикозом свиней и была, вероятно, причиной рвоты и отказа от корма. В 1976 г. Мироча сообщил о присутствии в природных условиях диацетоксицирпенола (ДАС) в корме свиней (от 380 до 500 нг/г), который был причиной кровотечения. Он сообщал также об обнаружении ДОН в кукурузе и комбикорме (от 50 до 1800 нг/г), что было, по-видимому, причиной отказа от корма и рвоты у свиней и собак на Среднем Западе и кровавого стула у коров в штате Небраска [64].

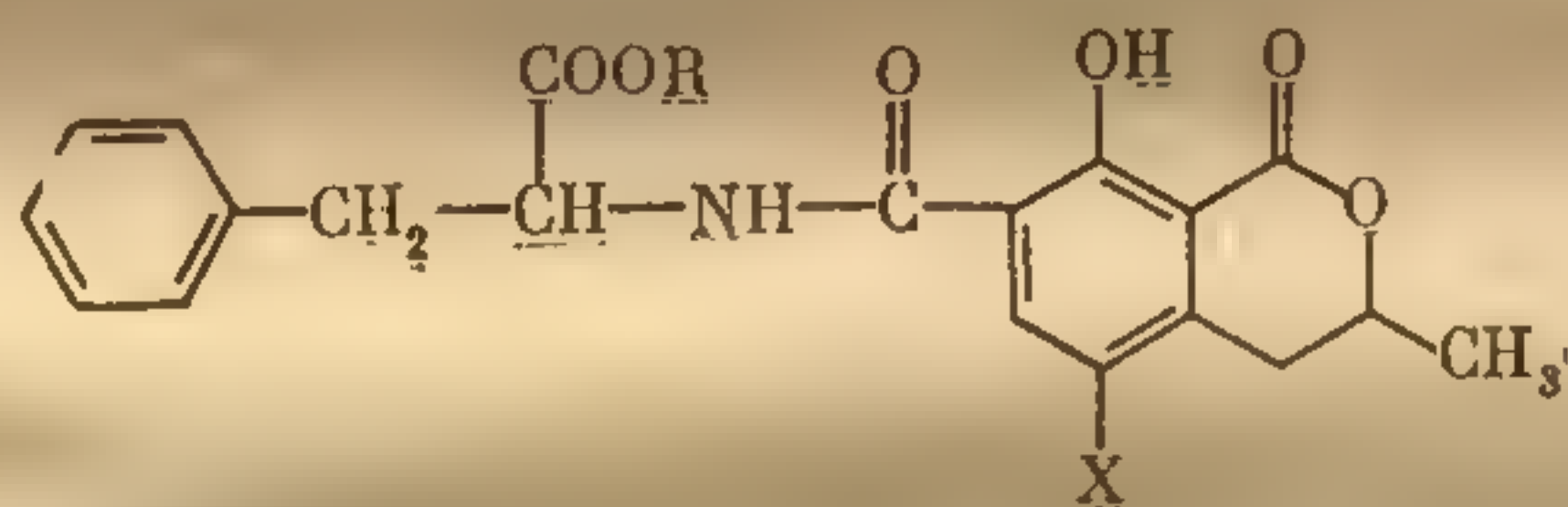
В 1972 г. на Среднем Западе произошло заражение кукурузы *Fusarium*. FDA проанализировало 223 образца пораженной кукурузы, и 93 из 173 образцов содержали кожный раздра-

житель, что было определено при нанесении на кожу кролика. Химический анализ некоторых из этих образцов показал присутствие Т-2 токсина и ДОН [64, 68].

Существует огромное количество убедительных доказательств того, что трихотеценовые микотоксины могут представлять значительную опасность для здоровья человека и животных, однако отсутствие быстрых и достоверных аналитических методов и стандартных очищенных микотоксинов делают невозможным определение меры потенциальной опасности. Проблема трихотеценов усложняется тем, что неизвестно, какие именно члены этого класса способны заражать пищевые продукты и корма.

Охратоксин

Охратоксины — эта группа из семи близких грибковых метаболитов, вырабатываемых различными видами *Aspergillus ochraceus*, выделенных из злаковых и бобовых культур [57]. Структуры основных метаболитов показаны ниже. Охратоксины — это бесцветные кристаллические соединения, структура которых подтверждена при полном синтезе. При кислотном или ферментативном гидролизе охратоксин А образует L-фенилаланин и остаток изокумарина. На этой реакции основан колориметрический метод определения охратоксина А в крови. Охратоксины легко определяются при ТСХ благодаря их интенсивной флюоресценции. Охратоксин А при длинноволновом ультрафиолетовом облучении выявляется в виде зеленого флюоресцирующего пятна; обработка основанием дает более интенсивную голубую флюоресценцию. Существуют достоверные методы определения охратоксинов в пищевых продуктах и корме с помощью ГЖХ и жидкостной хроматографии под высоким давлением [69].



	<u>X</u>	<u>R</u>
охратоксин А	Cl	H
охратоксин В	H	H
охратоксин С	Cl	C ₂ H ₅

Охратоксины крайне токсичны для многих видов животных: LD₅₀ (оральная летальная доза для крыс) охратоксина А равна примерно 22 мг на 1 кг массы. Описано тератогенное

действие охратоксина А у мышей, крыс и куриных эмбрионов [70]. В последнее время японские ученые сообщили об обнаружении почечной карциномы у мышей после орального введения охратоксина А [71]. Сообщается также, что охратоксин А и стеркуловая кислота действуют синергично, вызывая гепатому у радужной форели [72].

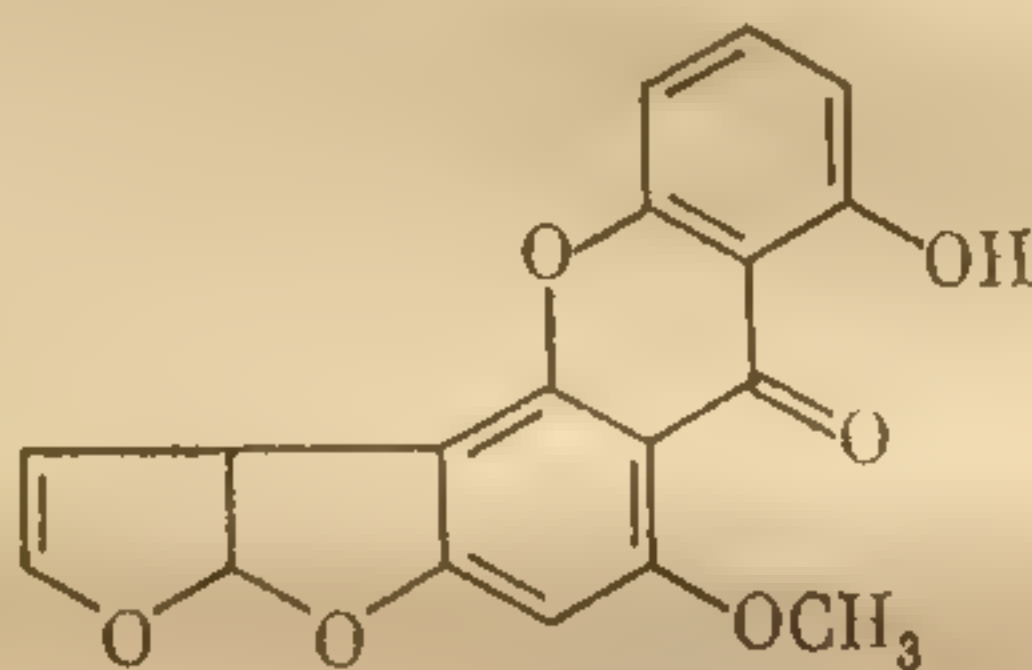
Охратоксин А нефротоксичен для всех исследованных до сих пор животных. Исследования на крысах показали, что при высоких дозах наблюдается также поражение печени [73]. Свины крайне чувствительны к нефротоксическому действию охратоксина А. Нефропатия у свиней, вызванная охратоксином, сходна с хроническим интерстициальным нефритом у людей, который является широко распространенным заболеванием во всех странах мира. Этиология последнего, однако, в настоящее время неизвестна. Особой формой заболевания является балканская эндемическая нефропатия — тяжелая болезнь, встречающаяся в некоторых балканских странах [73]. Высказывается мнение, что охратоксин А может быть одной из причин этого заболевания. Это предположение поддерживается последними исследованиями охратоксина А в пищевых продуктах из определенных эндемических зон, характеризующихся более высокой заболеваемостью и более значительным содержанием этого соединения, чем в других исследованных регионах. Окончательные исследования еще не проводились.

Острые и подострые токсикологические свойства охратоксинов побудили к исследованиям пищевых продуктов и кормов на возможное присутствие этих микотоксинов. Обследования, проведенные в США, показали малое число случаев и низкий уровень заражения (4 из 1600 образцов кукурузы содержали от 83 до 166 нг/г, 9 из 848 образцов пшеницы содержали от 20 до 114 нг/г, 22 из 159 образцов ячменя содержали от 10 до 29 нг/г и ни один из 138 образцов ячменя для солодоращения или 200 образцов сорго не содержали охратоксин) [74]. С другой стороны, в Дании наблюдалось большое число случаев и высокий уровень заражения. При одном обследовании 58 % из 33 образцов корма (в основном ячменя) содержали охратоксин на уровне от 0,03 до 28 мкг/г [73]. Дальнейшие исследования показали, что в результате заражения корма происходило попадание охратоксина в мышцы и кровь свиней, причем содержание в почках достигало 67 мкг/г [73]. В Дании была разработана программа контроля, в соответствии с которой почки свиней при убое исследуются для обнаружения нефроза. Нефротические почки анализируются на охратоксин, и обнаружение охратоксина является основанием для выбраковки туши [73]. Охратоксин был обнаружен также в земляном орехе, заплесневевших зеленых бобах кофе и т. д. Наблюдается также попадание охратоксина в съедобную ткань птицы. Зна-

чение для здоровья человека присутствия встречающегося в естественных условиях охратоксина в пищевых продуктах еще не определено [69].

Стеригматоцистин

Стеригматоцистин был впервые выделен в 1957 г. в виде желтого тугоплавкого кристаллического соединения из мицелия *Aspergillus versicolor*. Его сложная и необычная структура была определена в 1963 г. Это было первое природное соединение, которое содержало фурурановое кольцо [75].



стеригматоцистин

Определение структуры стеригматоцистина в значительной степени затем упростило работу над химически сходными афлатоксинами — версиколоринами и аустоцистинами [75].

Стеригматоцистин вырабатывается также в меньшем количестве другими плесенями, которые часто обнаруживаются на пищевых продуктах, включая *A. nidulans*, *A. rugulosus*, *A. flavus*. Эти виды плесени активно вырабатывают окрашенные производные антрахинона и ксантона, включая, по крайней мере, семь метилированных, диметилированных, метоксилированных, гидроксильных и дигидропроизводных стеригматоцистина. Это хорошее подтверждение того, что стеригматоцистин является промежуточным продуктом биосинтеза афлатоксина [75].

Стеригматоцистин не так токсичен, как афлатоксин (LD_{50} порядка 166 мг на 1 кг массы тела крыс). С другой стороны, как и афлатоксин, он вызывает гепатому у крыс, а также новообразования в легких и печени у мышей. В отличие от афлатоксина он вызывает опухолевые поражения кожи у мышей. Показано, что он обладает мутагенной и тератогенной активностью [75].

Обнаружение в пищевых продуктах плесеней, способных вырабатывать стеригматоцистин, а также сведения о его канцерогенной активности было причиной возникновения вопроса о возможности воздействия этого канцерогена на человека. Были разработаны аналитические методы на основе ТСХ для определения стеригматоцистина в зерне на уровне 50 нг/г [76].

Применением этих методов в обширных обследованиях не удалось обнаружить значительную естественную распространенность этого канцерогена в пищевых продуктах.

Другие микотоксины

На пищевых продуктах в природных условиях обнаруживается большое количество различных плесеней. Исследование плесеней обычно сосредоточено на идентификации доминирующих видов. Значительные усилия были направлены на то, чтобы определить, какие факторы (окружающей среды, культурные и т. д.) влияют на тип плесени, образующихся на пищевых продуктах. У наиболее часто обнаруживаемых плесеней обычно исследуют токсинобразующую способность. Токсины затем выделяют и химически идентифицируют. После этого определяют их токсикологические свойства. Широкие исследования привели к пониманию того, что многие микотоксины способны заражать пищевые продукты и корма. Значение этих токсинов в пищевых продуктах и кормах с точки зрения здравоохранения неизвестно. В табл. 26 перечислены свойства некоторых микотоксинов, которые обнаруживаются в пищевых продуктах и корме.

Т а б л и ц а 26

Микотоксин	Происхождение	Поражаемый пищевой продукт	Действие
Бревианамиды	<i>P. viridicatum</i>	Кукуруза, зерновые	—
Цитреовиридин	<i>P. citreo-viride</i>	Рис	Нейротоксин
Цитринин	<i>P. citrinin</i>	Кукуруза, зерновые	Нефротоксин
Циклохлоротин	<i>P. islandicum</i>	Зерновые, рис	Гепатотоксин
Циклопиазоновая кислота	<i>P. cyclopium</i>	Зерновые	Нейротоксины
Цитохалазины	<i>Helminthosporium</i>	Зерновые, кукуруза	Цитохимическое
Алкалоиды спорыньи	<i>Claviceps</i>	Зерновые	Нейротоксины, галлюциногены
Лютеоскирин	<i>P. islandicum</i>	Рис, зерновые	Гепатотоксин
Пенитремы	<i>P. cyclopium</i>	Кукуруза, зерновые	Треморген
Пенициллановая кислота	<i>P. puberulum</i>	Кукуруза, мука, бобовые	Антибактериальное
PR-токсин	<i>P. roqueforti</i>	Сыр, зерновые, рис	Треморген
Рокфортин	<i>P. roqueforti</i>	Сыр, зерновые, рис	Нейротоксин
Рубратоксин В	<i>P. rubrum</i>	Кукуруза, зерновые	Гепатотоксин, нефротоксин
Ругулозин	<i>P. rugulosum</i>	Зерновые, рис	Гепатотоксин

Этот список далеко не полный; было выделено и идентифицировано более 100 микотоксинов и, несомненно, многие еще будут обнаружены.

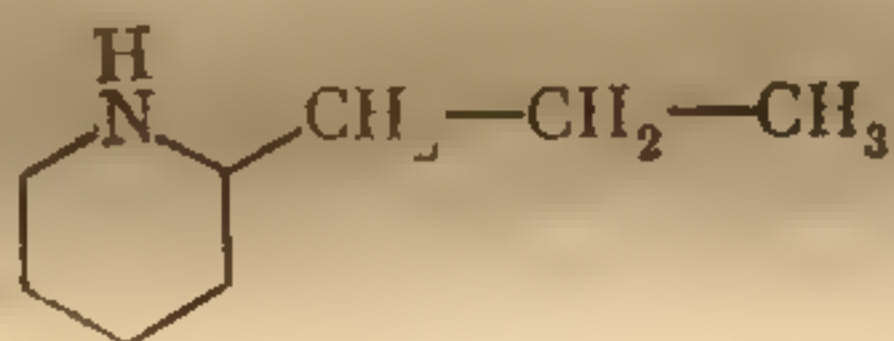
СОЕДИНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИЕ ПРОДУКТЫ

В разделе об афлатоксинах упоминался афлатоксин M_1 , который выделяется с молоком лактирующих животных, поглощавших афлатоксин B_1 . Это только один из нескольких примеров растительных или микробных метаболитов, которые могут накапливаться в продуктах животного происхождения и создавать потенциальный риск для людей.

Мало известно об общей распространенности этого типа загрязнения пищевых продуктов, но, как и со многими другими опасностями естественного происхождения, имеются все основания предполагать, что величина неизвестного намного превосходит величину известного. В этом разделе приводятся хорошо известные явления.

Кониин

Холл в своей работе [77] приводит отрывок из библии, который описывает случай отравления людей мясом перепелов. Холл говорит о том, что перепела поедают ядовитые ягоды, включая болиголов крапчатый (*Conium maculatum*).



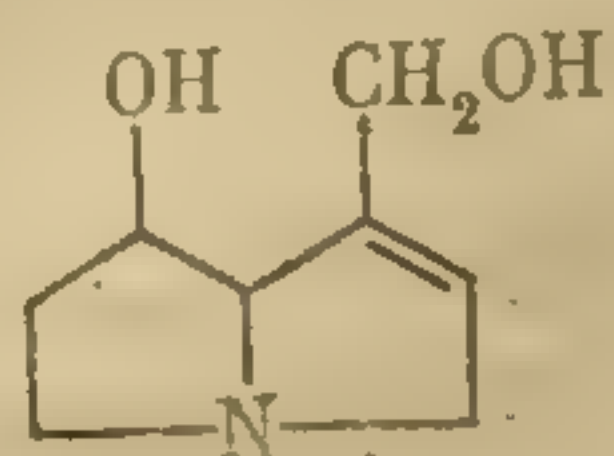
кониин

Последний содержит нейротоксичный алкалоид, который называется кониин, и перепела могут поглощать и накапливать это вещество в своих тканях без особых затруднений.

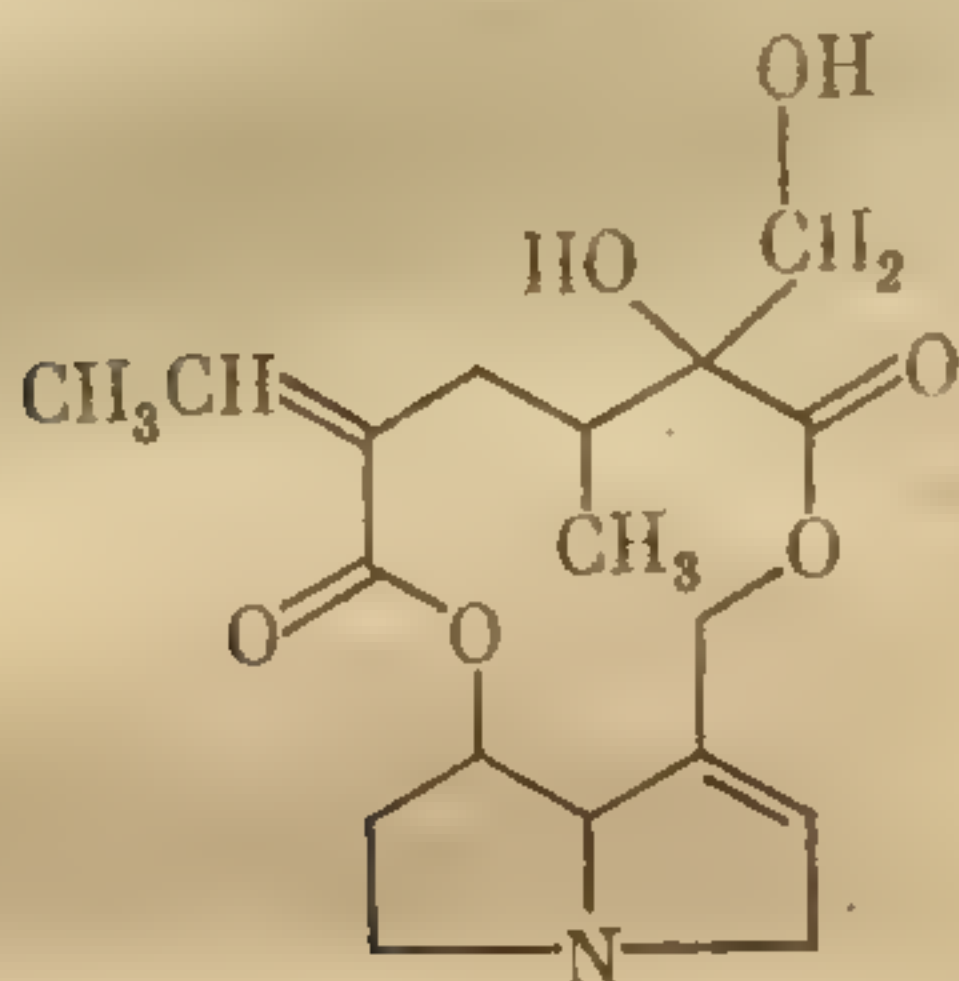
Пирролизидиновые алкалоиды

Описаны более 100 этих продуктов растительного происхождения, и большая часть из тех, что были изучены, имеет гепатотоксические свойства. Четыре из них хорошо описаны

как мутагены и канцерогены для животных, и вполне вероятно, что и другие вещества имеют такое же действие [78].



ретронецин



ретрорзин

Все эти алкалоиды имеют общее гетероциклическое ядро, примером которого является ретронецин, и мало отличаются друг от друга по характеру замещения в ядре. Большой подкласс также содержит макроциклические ядра того типа, который был обнаружен в гепатоканцерогене ретрорзине. Эти вещества вырабатываются несколькими видами растений, из которых важны *Senecio*, *Heliotropium*, *Crotolaria* [78]. Двумя возможными путями воздействия на человека являются следующие: непосредственное потребление в лечебных целях растений, содержащих пирролизидиновые алкалоиды; употребление продуктов переработки скота, который питался этими растениями.

Случаи окклюзии сосудов печени, вероятно, связанные с потреблением пирролизидиновых алкалоидов, содержащихся в травяном отваре или лекарствах, отмечались на Ямайке, в Индии и Афганистане [79] и недавно в США [80]. В последнем случае болезнь была отмечена в штате Аризона у двух детей в возрасте до 1 года; им был прописан отвар из «*Gordolobo yerba*» в качестве лекарства. У обоих детей возникло острое поражение печени с тяжелой гипертензией. Состояние было охарактеризовано как веноокклюзивное заболевание печени. Отвар содержал пирролизидиновые алкалоиды, одним из которых, вероятно, был ретрорзин [80].

Возможная роль лекарств и напитков из трав, содержащих эти вещества, в возникновении рака печени, а равно и в мутагенезе у людей еще далеко не исследована. Совершенно оправдано расширение исследований этих веществ, так как они широко используются в густонаселенных регионах мира [81].

Значительно меньше имеется данных о распространенности пирролизидиновых алкалоидов в пищевых продуктах животного происхождения. Вещества обнаруживаются в обычных растениях степей США (крестовнике, пижме и др.) в особенности в штатах Юго-Запада. Министерство сельского хозяйства и FDA собирают ресурсы для изучения распространения видов *Senecio* с целью определения, какие из большого количества пирролизидиновых алкалоидов могут попасть в пищевые продукты. Необходимо разработать методы определения этих алкалоидов в тканях животных и в молоке, но направленность этих усилий зависит в большой степени от результатов обследования и экспериментальных исследований коров, овец и других животных для идентификации предполагаемых остатков в тканях [82]. Это еще одна область, на которую не обращают достаточного внимания. Конечно, такие усилия ограничены исключительными трудностями, которые встречаются при подготовке достаточного количества предполагаемых алкалоидов для аналитического, метаболического и токсикологического исследования.

Некоторые пирролизидиновые алкалоиды, имеющиеся в *Senecio jacobae* (крестовнике), обнаружены в меде, полученном из нектара этих видов [83]. Это не единственный случай, когда пчелы собирают токсичные вещества с растений и выделяют их в мед. По этой причине в некоторых регионах мира запрещено держать пчел [77].

МОРСКИЕ ТОКСИНЫ

Давно признано, что океан — это обильный и относительно недорогой источник питания. Непрерывный рост мирового населения требует максимального использования рыбы и водных животных, имеющих панцирь (моллюсков и ракообразных), в качестве богатых источников белка. Многие виды рыб и морских животных с панцирем, однако, содержат токсины, которые при употреблении могут быть вредными или даже смертельными для человека [84]. Отравления, связанные с потреблением этих продуктов моря, отмечались во всей истории человечества. С течением времени люди научились избегать определенных продуктов моря. С другой стороны, многие рыбы и морские животные с панцирем, как правило, безопасны и только в отдельных случаях токсичны. Потребление этих обычно «безопасных» продуктов моря приводит в настоящее время к большинству случаев отравления. Основное количество отравлений можно разделить на следующие категории: паралитическое отравление моллюсками и ракообразными; интоксикация сигуатера; отравление тетродотоксином; скомбронное отравление. Каждый из этих типов отравления известен в течение многих лет и продолжает представлять серьезную проблему для здоровья человека.

Паралитическое отравление моллюсками и ракообразными

В течение нескольких веков известно, что моллюски и ракообразные иногда становятся токсичными. В начале XVII в. было отмечено, что индейцы Порт-Ройяла, Нова-Скотиа подавали своих собак или кору деревьев вместо имевшихся в обильном количестве, но смертельных по составу мидий. На Западном побережье Северной Америки индейцы не ели моллюсков в периоды, когда в океане ночью появлялась биолюминесценция; они каким-то образом связали, вероятно, через горький опыт, светящееся море с присутствием токсичных моллюсков [85]. В истории отмечено много случаев серьезного заболевания и смерти из-за потребления токсичных моллюсков. Вычислено, что в период с 1689 по 1977 г. около 1440 человек были поражены паралитическим отравлением моллюсками и ракообразными, в том числе с 232 летальными исходами. Несомненно, что действительная распространенность отравления значительно выше. В настоящее время, когда врачи больше знакомы с симптомами отравления и правильно диагностируют заболевание, а также по другим причинам, мы начинаем осознавать значение этой проблемы для здоровья человека [84].

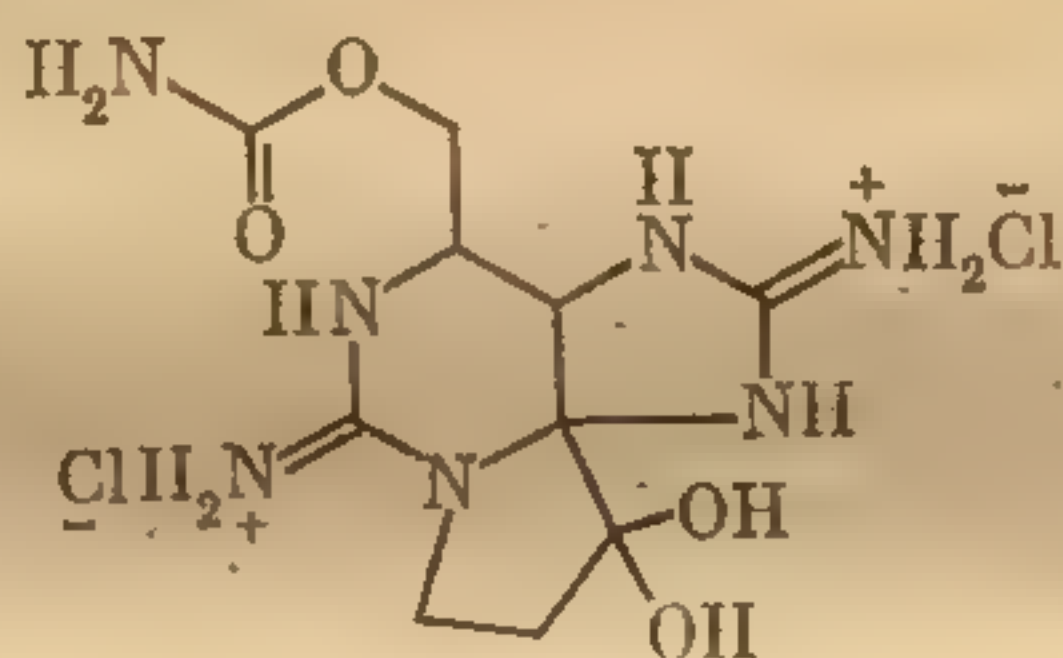
Теперь считается, что моллюски и ракообразные становятся токсичными, когда они питаются бентосом, в частности, панцирными жгутиковыми (динофлагеллятами). Эти организмы, а также другой фитопланктон, являются основой морской пищевой цепи. Известно более 1200 видов панцирных жгутиковых, и, к счастью, только несколько видов вырабатывают токсины [86]. При определенных условиях развития эти организмы проходят период быстрого роста (цветения), давая феномен, образно называемый «красным приливом». Большое количество организмов в воде (около 1 000 000 на 1 мл) часто окрашивают воду в различные оттенки красного цвета, например, в районе Паджет Саунд, в частности, в летние месяцы, вода часто приобретает окраску томатного супа из-за присутствия панцирных жгутиковых — ночесветок (*Noctiluca*). Этот организм, который, к счастью, нетоксичен, является причиной яркой биолюминесценции воды при волнении. Однако ни присутствие, ни отсутствие «красного прилива» не гарантирует, что моллюски и ракообразные в этом районе не токсичны. Так, имеются регионы, например, Аляска, где моллюски и ракообразные токсичны, но «красный прилив» в этих районах не наблюдается. В настоящее время предполагают, что это может быть результатом поглощения моллюсками и ракообразными неподвижных цист, а не подвижных клеток, имеющих в воде во время «красного прилива» [86].

Паралитический яд концентрируется в любом морском организме, который питается динофлагеллятами, содержащими токсины. Токсины не действуют на моллюсков и ракообразных, но

их действие проявляется на других морских организмах. Следовательно, если на берегу обнаруживается большое количество мертвой рыбы, крабов и подобных организмов, можно предполагать наличие «красного прилива». На Западном побережье США основным организмом «красного прилива» является *Gonyaulax catenella*, а на Восточном побережье это *G. tamarensis*. Вычислено, что при концентрации этих организмов в воде на уровне 200 клеток на 1 мл двустворчатые моллюски становятся слишком токсичными для питания человека [86].

Моллюски и ракообразные обнаруживают резкие различия в отношении способности усваивать токсин и элиминировать его. Например, мидии (*Mya edulis*) концентрируют паралитический яд в основном в пищеварительных железах и сохраняют токсин около 2 нед. Они накапливают и высвобождают токсин так быстро, что их токсичность соответствует наличию «красного прилива». Песчаная ракушка (*Mya arenaria*) накапливает и высвобождает токсин медленно. Токсин концентрируется в пищеварительных железах в летние месяцы и в жабрах осенью и зимой. Аляскинский саксидомус накапливает токсин в основном в сифоне и медленно высвобождает его [84, 86].

Паралитическое отравление моллюсками и ракообразными было известно в течение многих веков, но только в 1957 г. Шанц и др. [87] выделили чистый токсин из калифорнийской мидии и аляскинского саксидомуса в виде высокогигроскопичного бесцветного порошка. Химическая структура, приведенная ниже, была окончательно разработана в 1975 г. Шанцем и др. [88].



сакситоксин

Это соединение (молекулярная масса 372, молекулярная формула $C_{10}H_{19}Cl_2N_7O_4$) — сложный алкалоид, содержащий крайне необычные гуанидиновые остатки. Дальнейшие исследования показали, что паралитический яд был не отдельным токсином, а смесью сакситоксина и сакситоксиновых аналогов (гонаутоксина). Соотношение различных аналогов зависело от источника динофлагеллят [86].

Эти соединения — сильнодействующие нейротоксины; они ингибируют натриево-калиевый насос, который регулирует электропроводимость. В умеренных случаях отравления паралитический яд вызывает ощущение покалывания или онемения

вокруг губ, лица и шеи, головную боль, головокружение и тошноту. В тяжелых случаях отравление проявляется в скованности или онемении конечностей, эйфории, общей слабости, учащении пульса и затрудненном дыхании. Тяжелое отравление вызывает мышечный паралич, выраженное затруднение дыхания и смерть в течение 24 ч. Болезнь часто диагностируется неправильно, так как симптомы иногда расценивают как признаки опьянения. Существуют доказательства того, что человек может выработать ограниченный иммунитет к этому яду; противоядие неизвестно [84, 85].

Борьба с отравлением паралитическим ядом моллюсков и ракообразных стоит дорого. Органы здравоохранения следуют двумя путями; контроль моллюсков и ракообразных на присутствие паралитического яда во время их сбора или запрещение сбора в тех районах побережья, где имеются признаки наличия паралитического яда или «красного прилива». В 1925 г. правительство США попыталось ввести программу контроля совместно со штатами, где производится сбор моллюсков и ракообразных [84]. В 1937 г. Соммер и Мейер предложили первый практический метод для определения паралитического яда — биологическую пробу на мышах, которая делала возможным определение токсичности в мышинных единицах [84]. Одна мышинная единица была равна количеству введенного внутрибрюшинно токсина, которое убивало мышь массой 20 г в течение 15 мин (0,18 мкг сакситоксина). Токсичность затем выражается в нанограммах на 100 г моллюсков. К сожалению, в связи с различной токсичностью сакситоксиновых аналогов биологическая проба может дать ошибку до 60 %. Однако из-за отсутствия других методов анализа программы борьбы основаны на этой пробе.

В 1947 г. все побережье Аляски было закрыто для сбора моллюсков. В 1951 г. FDA опубликовало правила, устанавливающие «безопасный» уровень для моллюсков и ракообразных в 400 мышинных единиц на 100 г мяса моллюсков. Ограничение, установленное в 1958 г. на уровне 80 нг на 100 г, было связано с усовершенствованием методов анализа и результатов эпидемиологического исследования в Канаде. Когда уровень токсичности превышает указанную величину, регион закрывается для сбора моллюсков [84]. Вычислено, что уровень 1000 нг на 100 г вызывает умеренные симптомы отравления у взрослых людей; 10 000 нг на 100 г — смертельная доза. Моллюски иногда содержат исключительно высокий уровень паралитического яда, например, в 1975 г. мидии в штате Мэн содержали токсин в количестве около 22 000 нг на 100 г.

В настоящее время прилагается много усилий для разработки методов химического определения паралитического яда. Некоторые методы уже разработаны. По одному такому методу сакситоксин расщепляется до гуанидина при обработке

подкисленным пероксидом водорода H_2O_2 . Гуанидин затем определяется колориметрически [89]. Этот метод имеет не отвечающий требованиям низкий предел чувствительности в 2000 нг на 100 г. По другому методу для образования флюоресцирующего вещества используется щелочной раствор H_2O_2 . Этим методом можно обнаружить 0,2 нг на 100 г [89]. К сожалению, ни один из этих химических методов анализа не разработан для широкого использования. Недавно Шимицу из Университета Род-Айленда разработал анализатор паралитического яда [90], состоящий из высокопроизводительного жидкостного хроматографа с использованием ионообменных смол Bio—Rex—70, смесительного змеевика для добавления раствора H_2O_2 и флюорометрического детектора. Преимущество этой системы заключается в том, что она может быть использована для обнаружения и количественного определения не только сакситоксина, но также 8 аналогов, часть из которых имеет такую же токсичность, как и сакситоксин.

Сигуатера

Потребление сигуатоксичной рыбы вызывает заболевание, известное под названием сигуатера [84]. В некотором отношении этот термин неправильный. Ранние испанские поселенцы на Кубе знали, что пресноводная улитка под названием сигуа при употреблении часто вызывала нарушения пищеварения и нервной системы. Все другие отравления рыбой относились к тому же источнику, что и отравления улитками. Термин «сигуатера» впервые появился в научной литературе в Гаване в 1787 г. В настоящее время мы знаем более 400 видов рыб, которые могут быть сигуатоксичными. Ежегодно множество людей заболевает после употребления такой рыбы. Холстед сообщает, что, по крайней мере, 4497 человек было отравлено сигуатоксичной рыбой (во всем мире) и 542 случая имели летальный исход. Более двух десятков смертельных случаев ежегодно является результатом потребления барракуды. Действительное число случаев неизвестно, так как сигуатера — это болезнь, которая не подлежит учету, и многие врачи неправильно интерпретируют симптомы (которые похожи на симптомы отравления фосфорорганическими веществами). На Виргинских островах регистрируется только 10—15 % случаев отравлений. Органы здравоохранения считают, что имеет место минимум 30 случаев еженедельно. Утверждают, что на Виргинских островах «практически все» отравились, по крайней мере, один раз (некоторые до 15 раз), но за медицинской помощью никогда не обращались.

Типичные симптомы сигуатеры включают начальный период — желудочно-кишечных расстройств (боли в животе, тошнота, рвота и понос), а затем растянутый период невроло-

гических нарушений (покалывание и онемение губ, языка и конечностей; металлический привкус, головная боль, головокружение, нарушения зрения, зубная боль, зуд, судороги, извращение температурной чувствительности и т. д.). В большинстве случаев эти симптомы преходящие и продолжаются от нескольких часов до нескольких недель. В случаях более тяжелой интоксикации симптомы изнуряют человека и могут не проходить в течение 25 лет. В исключительных случаях смерть может наступить в течение 10 мин после употребления токсичной рыбы, но обычно смерть наступает через несколько дней. Необходимо отметить, что повторные воздействия нетоксичных количеств яда могут привести к заболеванию сигуатерой (имеются доказательства того, что токсины накапливаются или концентрируются в организме человека так же, как и в рыбе).

Обнаружено, что сигуатоксичной может быть только тропическая морская рыба. Источник и структура токсина неизвестны. Сигуатера характеризуется особой коварностью, так как чаще всего вызывается употреблением рыбы, которая обычно не представляет опасности для питания. Более 400 видов рыб временами могут быть сигуатоксичны. Эта рыба обитает в мелководной зоне вблизи берегов, в лагунах и около рифов.

Были выдвинуты различные предположения относительно происхождения токсина. Некоторые считают, что токсины вырабатываются придонными синезелеными водорослями. Это предположение основано на том, что большинство сигуатоксичных рыб обитают вблизи дна (многие питаются только растениями) или это хищные рыбы, которые питаются придонной рыбой. Это объясняет, почему крупные (старые) хищные рыбы часто более токсичны, чем мелкие рыбы того же вида, и почему нарастание сигуатоксичности наблюдается после разрушения коралловых рифов (в результате штормов, кораблекрушений, сброса отходов и т. д.). Синезеленые водоросли очень быстро заселяют такие зоны [84].

В соответствии с другим, более частым, предположением рыба становится сигуатоксичной после потребления панцирных жгутиковых (в частности, *Gymnodinium breve*, *G. toxicus*). Динофлагелляты являются известными продуцентами нейротоксинов и часто заселяют прибрежные воды. Третье, наиболее широко распространенное, предположение утверждает, что сигуатоксичность обусловлена бактериями, которые, возможно, обитают в кишечнике рыб или находятся в тесной ассоциации с плотными колониями динофлагеллят или синезеленых водорослей [84].

Сравнение фармакологических свойств токсина, вызывающего сигуатеру, отмеченную в регионах, расположенных на большом расстоянии друг от друга, приводит к выводу, что сигуатера вызывается не одним соединением [84]. Выделено несколько токсичных веществ, включая растворимый в липидах

токсин (сигуатоксин), водорастворимый токсин (сигуатерин) и токсин с высокой молекулярной массой (мейготоксин, молекулярная масса 300 000). Структура этих веществ неизвестна, и ни одно из них не является основным токсином, ответственным за сигуатеру. Шеер из Гавайского университета недавно выделил в чистом виде новый токсин, имеющий LD_{50} для мышей порядка 10 нг/кг. Токсин (500 мг) был получен из мурен общей массой 998 кг в виде нерастворимого в воде некристаллического вещества с приблизительной молекулярной массой 1500 и предполагаемой эмпирической формулой $(C_{15}H_{65}NO_8)_n$. При гидролизе токсина выделяется глицерин и не содержащая гидроксильной группы жирная кислота [84].

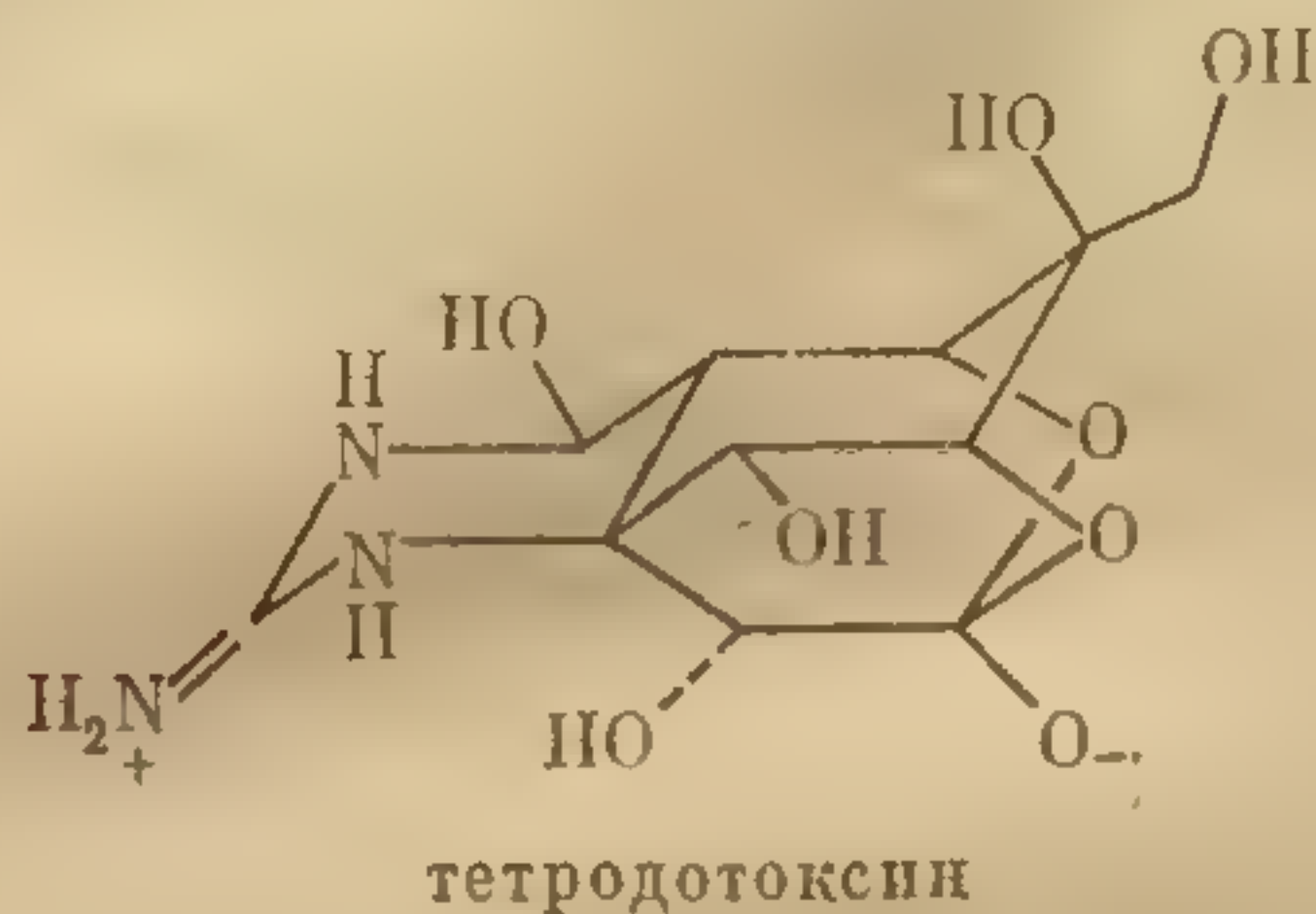
Хотя структура токсина неизвестна, но разработаны методы идентификации сигуатоксичной рыбы, включая биологическую пробу на мышах, биологическую пробу на жаброногих ракообразных, способные обнаружить от 1 до 25 мкг/мл, а в последнее время разработана методика радиоиммунологического анализа [91]. Ни один из этих методов неудовлетворителен полностью и не может быть использован для контроля качества. В связи с этим, а также с тем, что токсин стабилен при замораживании и кипячении, органы здравоохранения разработали некоторые правила для предупреждения отравления: не потреблять те виды рыб, которые опасны в определенной местности, не потреблять внутренние органы, особенно печень, не употреблять крупную и старую рыбу, которая становится сигуатоксичной [92].

Отравление тетродотоксином

Тетродонное отравление, или отравление иглобрюхими — это еще одна болезнь, связанная с употреблением токсичной рыбы. В этом случае виновниками являются иглобрюхие, среди которых около 80 видов токсичны. По данным Хирата, интоксикация человека при употреблении иглобрюхих отмечалась еще 2000 лет тому назад в медицинской литературе древнего Китая [93]. Иглобрюхие считаются деликатесом в Японии, вследствие чего тетродонное отравление представляет постоянную проблему в Японии. Органы здравоохранения в Японии пытались установить контроль над этой проблемой посредством выдачи лицензий лицам, обученным методам удаления из рыбы токсичных частей (печени, икры, молоко, кишечника, кожи).

Веществом, вызывающим тетродонное отравление, является тетродотоксин. Токсин был впервые выделен из икры иглобрюхих в виде нерастворимого в воде термостабильного вещества без определенной точки плавления или поглощения ультрафиолетового излучения с эмпирической формулой $C_{11}H_{17}N_3O_8$. Структура была установлена в 1966 г. с помощью изучения ди-

фракции рентгеновских лучей на кристаллическом гидробро-
миде тетродойной кислоты [96]. В структуре этого токсина име-
ется столько же гетероатомов, сколько атомов углерода. Об-
щий синтез тетродотоксина был осуществлен в 1972 г. [95].



Биологическая проба на мышах применялась в течение мно-
гих лет для выявления токсичной рыбы. В настоящее время нет
достоверных общедоступных методов химического анализа, но
в последнее время имеются сообщения о методе, основанном
на ТСХ, с пределом чувствительности около 3 мкг [96].

Тетродотоксин — одно из наиболее сильнодействующих ток-
сичных веществ, имеющий LD_{50} для мышей около 12 нг/кг.
Смертность от отравления тетродотоксином равна 61 %. Этот
нейротоксин вызывает судороги и смерть у людей в течение
1,5—8 ч в результате паралича дыхания, противоядие неизвес-
тно. Токсин не инактивируется при кипячении [97].

Скомброидное отравление

Самое большое количество отравлений продуктами моря, не-
сомненно, было результатом бактериального разложения при
неправильном хранении рыбы. Этот тип отравления называется
скомброидным, так как часто происходит при потреблении мак-
релешук (семейство Scombroidea), тунца, макрели, сардины, ан-
чоусов и акантоцибнумов (семейство Scombroidea). В США
случаи скомброидного отравления регистрируются начиная
с конца тридцатых годов. Симптомы скомброидного отравле-
ния очень напоминают аллергическую реакцию на гистамин
(см. следующий раздел) и включают покраснение лица, силь-
ную головную боль, рвоту и боли в животе. Эта болезнь редко
приводит к летальному исходу [98].

Считается, что бактериальное декарбоксилирование гисти-
дина, происходящее в мышцах рыбы с темным мясом, образует
гистамин, который в присутствии синергиста вызывает состоя-
ние, известное как скомброидное отравление. Нет сомнения
в том, что бактериальное разложение такой рыбы создает вы-

Роберт
а. К.
95].
сокий уровень гистамина (2000—5000 мкг/г) даже до того, как рыба начинает казаться испорченной или органолептически непригодной. С другой стороны, обнаружено, что люди выдерживают большие количества чистого гистамина (около 180 нг) без вредных последствий. В настоящее время проводятся интенсивные исследования для того, чтобы изучить тайну скомброидного отравления [98].

Другие токсичные вещества

Молочный скот выделяет канцероген, приобретаемый, когда пасется на обыкновенном орляке. Эстрогенные вещества, имеющиеся в многочисленных растениях, могут попадать в пищевые продукты животного происхождения. На пастбищах растет значительное количество ядовитых растений, которые потребляются в виде корма. Микотоксины, которые чаще встречаются в корме животных, чем в пище людей, по крайней мере, в умеренной климатической зоне, являются вероятными загрязнителями мяса, молока и яиц. Исследователи в области здравоохранения только начинают изучать токсичные вещества, встречающиеся в природных условиях, которые могут накапливаться в съедобных частях наземных и морских животных, употребляемых в пищу [1].

СОЕДИНЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ХРАНЕНИИ, ПЕРЕРАБОТКЕ И ПРИГОТОВЛЕНИИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Количество химических реакций, которые могут происходить при хранении, переработке и приготовлении пищевых продуктов, бесконечно. В одном и том же продукте происходят различные реакции в зависимости от условий приготовления. Продукты реакций зависят также от видов продуктов, смешиваемых при приготовлении. Любая попытка охарактеризовать общее количество и типы продуктов, образующихся при обработке и приготовлении, вероятно, безнадежна даже при исключении дополнительных реакций с участием веществ, которые были преднамеренно добавлены в пищевые продукты. Необходимо, однако, отметить некоторые соединения из-за их потенциального вредного влияния на здоровье человека.

Биологически активные амины

Пищевые продукты содержат большое количество физиологически активных аминов. Большинство из них — это органические основания с низкой молекулярной массой, которые не

представляют опасности для человека, если не употребляются в большом количестве, а также при условии, что катаболические механизмы не имеют генетических отклонений и не ингибируются лекарствами (например, ингибиторами моноаминоксидазы — препаратами для лечения депрессии, гипертензии и т. д.). Многие амины непосредственно повышают кровяное давление, другие психоактивны [99].

Среди вазоактивных соединений находятся тирамин, гистамин и фенетиламин. Гистамин, расширитель капилляров, вызывает гипотензивный эффект, а тирамин и фенетиламин вызывают повышение кровяного давления. Фенетиламин применяется при начинающейся мигрени. Тирамин имеется в бананах, бобовых, сырах всех видов, вине, пиве и эле, говяжьей и куриной печени, квашеной капусте, дрожжевых экстрактах, маринованных рыбных продуктах. Гистамин имеется в вине (в особенности в красном), дрожжевых экстрактах, рыбе, колбасе, квашеной капусте и сырах всех видов. Фенетиламин имеется в шоколаде [99].

Эти соединения упоминаются в этом разделе, так как они создают серьезные проблемы для здоровья только в продуктах, которые подверглись брожению или разложению. Например, многие бактерии вырабатывают ферменты, катализирующие декарбоксилирование аминокислотных компонентов пищевых продуктов. Бактерии, способствующие образованию гистамина и тирамина, включают *Lactobacillus*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Proteus*, *Betabacterium*, *Escherichia*. Неудивительно, поэтому, что длительно хранившиеся, забродившие или разложившиеся продукты часто содержат значительные количества таких аминов. Рыбные продукты особенно подвержены этому; мышечная ткань рыб обычно содержит большое количество свободного гистидина, который в присутствии бактерий преобразуется в гистамин. Содержание гистамина может стать высоким до того, как рыба становится органолептически непригодной. Один из способов контроля качества рыбы заключается в использовании гистамина в качестве индикатора разложения. В пищевых продуктах находятся многие другие физиологически активные производные гистамина, тирамина и фенетиламина, включая триптамин и его гидроксильное производное серотонин, который обнаруживается в помидорах, бананах, фруктах и фруктовом соке. Необходимо провести большую работу по изучению распространенности и содержания этих соединений в пищевых продуктах [99].

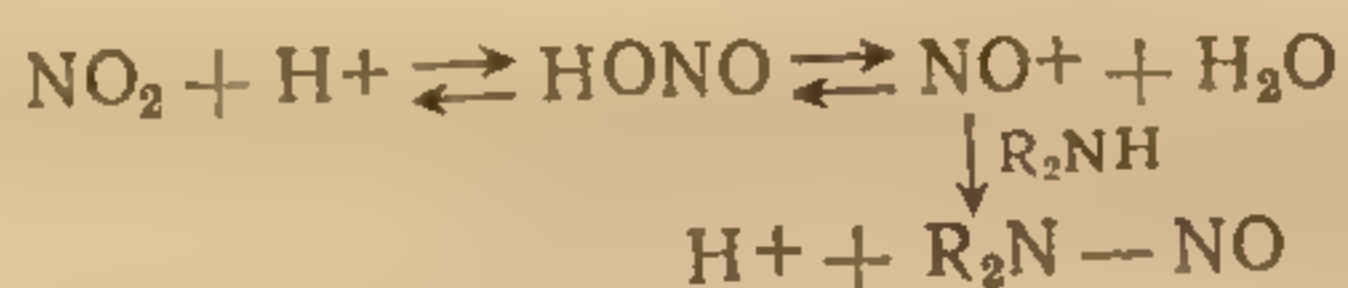
Вещества, перечисленные выше, известны в качестве нейромедиаторов, однако их потребление с продуктами, вероятно, оказывает незначительное влияние на центральную нервную систему, так как они не проникают через гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, при значительном потреблении некоторые естественные амины влияют на центральную нервную

систему (действующие как стимуляторы, такие, как кофеин, теofilлин и теобромин в кофе и чае; действующие как депрессанты, например, этиловый спирт и дискорин; тропановые алкалоиды в мясе; как галлюциногены, например, миристицин в мускатном орехе; алкалоиды спорыньи; некоторые грибные токсины). Эти амины представляют большое поле для исследований в течение многих лет в будущем.

Нитрозамины

Нитриты, которые появляются в рационе из-за распространности в природе или преднамеренного добавления, при определенных условиях могут реагировать с вторичными аминами и образовывать нитрозамины. Амины, необходимые для нитрозирования, широко распространены в питании человека, а также в некоторых косметических средствах и лекарствах.

Нитрозирование происходит при жарении бекона нитритного посола, а также в пищеварительном тракте [100]. Некоторые нитрозамины являются канцерогенами для многих видов животных, и вполне вероятно, что некоторые из них оказывают такое же действие на человека.



Маджи и др. [100] называют следующие пищевые продукты в качестве источников нитрозаминов: копченую колбасу, жареный бекон, ветчину, салями, сухую колбасу, копченую сельдь и другую рыбу, сыр, молоко, муку, пшеницу и грибы. Кроме того, нитроамины обнаружены в последнее время в пиве и виски [101].

Окисленные жиры

Химические реакции, происходящие при нагреве жиров и масел, могут привести к образованию различных гидрокси-, эпокси- и пероксисоединений, причем некоторые, предположительно, отличаются токсичностью из-за их высокой реактивности относительно составных частей клетки. Может происходить подобное окисление некоторых стероидов (например, холестерина). Проведенные исследования на животных не выявили до сих пор канцерогенного действия этих соединений, но вопрос об опасности для человека остается открытым из-за неполноты наших знаний о химических и биологических свойствах многих продуктов окисления липидов [102].

Многоядерные ароматические углеводороды

Эти канцерогенные вещества широко распространены в окружающей среде и происходят из многих источников. Основные источники находятся в определенных промышленных районах.

Соединения этого класса наиболее изучены из всех канцерогенов. Один или комбинации таких многоядерных ароматических углеводородов, которые включают такие соединения, как антрацен, бензантрацен, фенантрен, флуорен, пирен, бензопирен, хризен и замещенные производные (все многоядерные ароматические соединения с конденсированными циклами), обнаруживаются в воде, воздухе, табачном и коптильном дыме, пищевых продуктах, бензиновом и дизельном выхлопном газе, а также при неполном сгорании топлива [103, 105]. Копчение является основным путем их попадания в пищевые продукты, однако при сильной тепловой обработке мяса также происходит введение этих веществ в продукт [105].

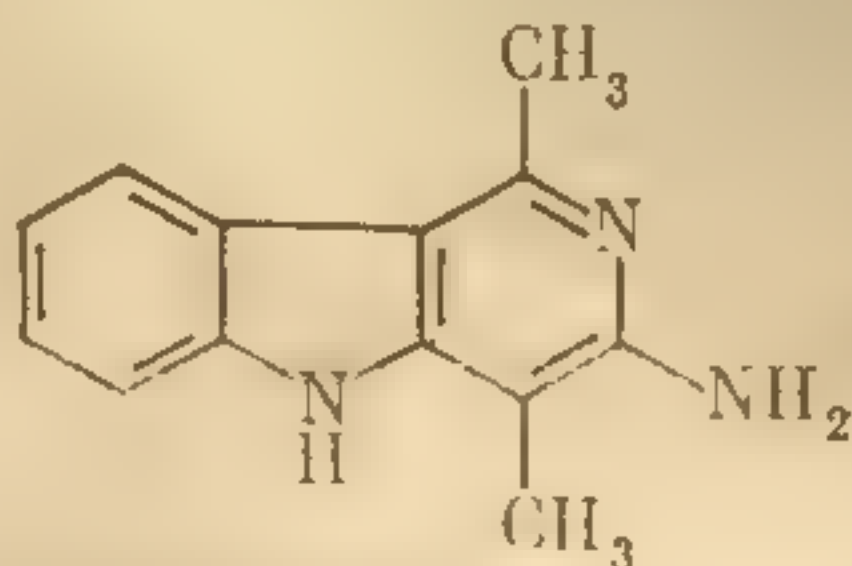
Некоторые многоядерные ароматические углеводороды, обнаруженные в осадках, очевидно, образуются во время пожаров в лесах и прериях, в результате чего они накапливаются в растениях, растущих на такой почве. Сообщается также о биологическом синтезе в растениях [104]. Относительный вклад этих источников в диету неизвестен.

Большие усилия были приложены к разработке методов анализа соединений этого класса, однако отсутствие высокоточных и быстрых методов задерживает накопление полных данных о воздействии на человека этих веществ через пищевые продукты [103, 106]. Многоядерные ароматические углеводороды представляют интерес из-за их известной и давно установленной канцерогенности [104]. Не все члены этого класса одинаково опасны из-за того, что они попадают в организм в разных количествах и обладают различной (включая отсутствие) канцерогенностью. Эти вещества — одни из наиболее глубоко изученных канцерогенов. Вопрос относительно способа их канцерогенного действия еще не разрешен. Известно, что они, вызывая активацию метаболизма, повреждают клетки, и что вид, а также степень активации метаболизма зависят от химической структуры [104]. Многоядерные ароматические углеводороды крайне интересны с чисто научной точки зрения, а также с точки зрения здравоохранения.

Мутагены в жареных продуктах

Общественный и научный интерес, проявляемый в последнее время к химии жарения пищевых продуктов, вызван сообщениями о появлении мутагенов при жарении (обугливание) рубленых шницелей на открытом огне [107], а также об их наличии в обугленных частях жареной говядины и рыбы [108].

Мутагенные вещества, фактически образующиеся в продуктах, не были идентифицированы, однако были определены некоторые важные направления. Определено, что некоторые продукты пиролиза аминокислот и белков содержат мутагенные вещества.



продукт пиролиза триптофана

Сугимура рассматривает эти вещества в кратком обзоре [109]. Он также предупреждает, что собранные до сих пор данные не позволяют определить риск для здоровья человека, создаваемый этими и другими веществами, которые появляются при приготовлении пищевых продуктов. Совершенно очевидно, что потенциальный риск существует и необходимо глубоко изучить этот вопрос.

СРЕДСТВА БОРЬБЫ С ОПАСНОСТЯМИ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Древние обитатели нашей планеты узнали по собственному опыту серьезные заболевания и даже потеряли жизни в попытках идентифицировать растения и животных, которые могли быть использованы в пищу. До того, как люди стали производителями пищевых продуктов, они их собирали, и именно в этот период, более чем за 8 тысячелетий до нашей эры, многие неядовитые растения и животные (неспособные убивать или вызывать болезнь в течение нескольких часов или суток после потребления) были идентифицированы и их начали культивировать.

Конечно, человек всегда занимался и продолжает заниматься поиском новых источников питания. В настоящее время эта проблема в основном находится в руках генетиков, т. е. ученых, которые могут манипулировать генетическим материалом для создания растений с заданными характеристиками. В дальнейшем в этой книге рассматривается роль генетиков в безопасности питания, но сейчас основной вопрос заключается в том, что, несмотря на введение новых пищевых продуктов в рацион человека в ходе истории, нельзя считать, что организм человека обязательно «адаптировался» к огромному количеству химических веществ, получаемых с пищей.

Многие зерновые и другие важные продукты потребляются в течение тысячелетий, однако большое количество распространенных продуктов потребляется в течение значительно меньшего времени. Например, картофель, широко распространенный среди индейцев в Андах в течение 2000 лет, в Европе появился только в конце XVI в. Помидор, который долго служил в качестве украшения, стал пищевым продуктом у итальянцев в конце XVI в. Клубника получила широкое распространение в середине XVI в. после того, как ее привезли из Америки. Потребление грейпфрута до XIX в. ограничивалось Вест-Индией, и только в XX в. он приобрел всемирную популярность. Чай стал распространенным напитком только в XVII в.

Эта информация вместе со знаниями о химических изменениях, происходящих при генетических манипуляциях с растениями при приготовлении пищи, доказывает, что естественных компонентов пищи не было с нами со времени нашего появления на земле и что многие из них появились относительно недавно.

Убедившись, что нет необходимости в особом подходе к естественным компонентам продуктов только из-за их «естественности», можно перейти к анализу возможностей контроля. Однако сначала необходимо рассмотреть вопрос об оценке безопасности для понимания того, как идентифицировать опасности, которые необходимо контролировать.

В течение значительной части истории человечества критерии безопасности для включения нового пищевого продукта в диету ограничивались уверенностью в том, что потребителю не будет немедленно нанесено заметного вреда. Однако в течение последнего столетия беспокойство за безопасность веществ, преднамеренно вводимых в продукты (так называемых пищевых добавок), привело к принятию законов, устанавливающих условия применения таких веществ. В частности, законы о пищевых добавках требуют доказательств того, что любое такое вещество безопасно в предполагаемых условиях его применения еще до его введения в пищевые продукты. Кроме того, новая информация, которая вызывает сомнения в безопасности данного вещества после его одобрения, может привести к отмене его применения. В США FDA имеет право на запрет ранее одобренного вещества.

Для удовлетворения требований закона потребовалось ввести систему оценки безопасности пищевых добавок. В принципе широта и глубина токсикологического опробования для проверки безопасности пищевых добавок зависят от предполагаемого уровня воздействия на человека этой пищевой добавки. Таким образом, чем выше уровень воздействия на человека, тем более глубокие требуются исследования для определения безопасности. При некотором упрощении, которое возможно

для целей этой книги. оценка безопасности пищевых добавок происходит следующим образом:

определяется предполагаемый уровень воздействия добавки на человека. Идентифицируются группы населения, которые могут подвергнуться необычно большому риску;

изучение токсичности на подопытных животных предназначено для оценки риска для здоровья, включая риск для групп людей, отличающихся повышенной чувствительностью;

определяется уровень добавок который может вызвать различные формы токсического воздействия (острое отравление, подострые эффекты, влияние на репродуктивную функцию или на развивающийся плод, раковые или другие хронические заболевания и т. д.);

определяется также уровень добавок, при котором наблюдаемые последствия для здоровья в группах подопытных животных не регистрируются (по сравнению с контрольными животными). Этот уровень называется уровнем без наблюдаемых последствий (NOEL).

Нижний предел уровня делится на коэффициент безопасности для получения уровня воздействия на человека, который может считаться допустимым. Последний называется допустимым суточным приемом (ДСП). Величина применяемого коэффициента безопасности зависит от глубины и качества токсикологических исследований и тяжести эффекта, против которого предпринимается поиск защиты. Коэффициент безопасности используется для компенсации некоторой неуверенности при экстраполяции на человека результатов, полученных на животных. В последнее время предлагалось ввести термин коэффициент неуверенности в качестве более описательного термина, чем коэффициент безопасности. При проектировании зданий или мостов термин коэффициент безопасности применяется для дополнительных мер защиты, предусмотренных в проекте сверх тех, которые необходимы для обеспечения безопасности. В случае с токсикологическими данными нельзя считать, что NOEL, определенный на животных, безопасен в том же смысле. Если воздействие на человека пищевой добавки находится на уровне или ниже ДСП, она считается безопасной для потребления. Законы для пищевых добавок исключают канцерогены и не допускают установления ДСП для этих веществ.

Действительное количественное соотношение между уровнем экспозиции человека и животного называется запасом безопасности. Для пищевых добавок запас безопасности должен, по крайней мере, быть равным коэффициенту безопасности.

По нескольким причинам нет уверенности в том, что приведенная методика абсолютно исключает риск при воздействии на человека пищевых добавок (при ДСП). И наоборот, они могут привести к выводу об отсутствии риска даже при нарушении установленного запаса безопасности (т. е. при превышении

ДСП). Наша неуверенность в этих вопросах обобщается следующим образом [2].

Мы не можем быть уверенными в том, что отрицательные последствия, выявленные на подопытных животных, будут иметь место при воздействии на человека. И наоборот, мы не можем быть уверенными в том, что человек не будет подвержен тем отрицательным последствиям, которые не проявляются в токсикологических опытах на животных.

Мы не можем знать с уверенностью очень важное соотношение между уровнем воздействия химического вещества и последующим возникновением болезни, за исключением уровней воздействия, которые фактически применяются в опытах на животных. Чаще всего мы должны знать это соотношение для уровня воздействия, который намного ниже применяемого в опытах, так как более низкий уровень воздействия — это тот уровень, которому будет подвергнуто население. Упомянутый выше NOEL животных может, по-видимому, предоставить эту информацию, так как возникновение болезни не предполагается ниже этого уровня. NOEL может, однако, быть просто артефактом опыта на животном, который зависит только от количества подопытных животных (т. е. присущие биологическому исследованию статистические недостатки, которые предотвращают определение возникновения болезни ниже уровня 5—8 %).

Мы никогда не можем знать с уверенностью относительную чувствительность экспериментальных животных и людей к токсическим эффектам вещества. Поэтому обычно неизвестна величина риска для здоровья (и имеется ли риск вообще) при установленном ДСП. Эпидемиологические исследования могут иногда подтвердить пригодность данных запасов безопасности для пищевых добавок. Однако относительная их нечувствительность делает их несколько непрактичными, кроме случаев видимых последствий для здоровья, которые могут быть связаны с пищевыми продуктами. Лучший вывод, который можно сделать — чем шире запас безопасности, тем больше степень защиты здоровья людей (т. е. тем меньше риска). Во многих случаях риск для человека фактически может быть равен нулю, но мы еще не знаем способа, который помог бы узнать об этом.

Вначале необходимо подчеркнуть, что экспериментальные методы, используемые для измерения степени риска пищевых добавок для здоровья (исследования токсичности на животных и в крайних случаях эпидемиологические исследования), пригодны для изучения нативных и синтетических соединений. Схема оценки безопасности была бы абсурдной, если бы она была построена на основе того, что добавка, которая была канцерогенна для подопытных животных, представляет потенциальную угрозу возникновения ракового заболевания у людей, а нативный компонент пищевого продукта, который приводит

к таким же результатам у животных, не был бы опасен для людей.

Однако, кроме приемлемости одинаковых методов определения и измерения риска для здоровья, подход к этим двум классам веществ различен. Методика, описанная ранее для определения ДСП пищевой добавки, была разработана и установлена для определения безопасности этого класса химических веществ. Без такого определенного набора критериев безопасности невозможно установить, может ли та или иная пищевая добавка быть введена в продукты (или признана непригодной).

В соответствии с этой схемой на уровне или ниже уровня ДСП риск от пищевой добавки равен нулю или очень малому значению. Но эта схема не предназначена для распознавания опасностей. Таким образом, нельзя предполагать, что вещество, имеющееся в продукте на уровне, который превышает уровень, допустимый для пищевой добавки (т. е. его запас безопасности не равен или превышает коэффициент безопасности, используемый для пищевых добавок), обязательно представляет риск для здоровья человека. Повторяясь, можно сказать, что запас безопасности для такого вещества ниже запаса, допустимого для пищевой добавки. Последнее относится к некоторым известным нативным компонентам или загрязнениям пищевых продуктов, которые до сих пор изучены недостаточно. Например, для соланина в картофеле существует 4—10-кратный запас безопасности. Если бы соланин был пищевой добавкой, его нельзя было бы добавить в пищевой продукт на том уровне, на котором он действительно находится в картофеле. Каротоксин и оксалат вряд ли прошли бы испытание на безопасность в качестве пищевой добавки. Афлатоксин, который представляет более сложную проблему и рассматривается ниже, несомненно, не выдержал бы такого испытания. Данные по NOEL (как и данные по токсичности) не существуют для большинства нативных компонентов или загрязнений пищевых продуктов, но вполне вероятно, что многие из них никогда бы не соответствовали критериям безопасности в качестве пищевых добавок.

Если соединение не удовлетворяет стандарту безопасности для пищевой добавки, это не может рассматриваться в качестве доказательства наличия риска для здоровья человека, однако относительно узкие запасы безопасности некоторых нативных компонентов и загрязнений, несомненно, представляют основу для беспокойства. Это беспокойство основано на почти полном отсутствии химической и токсикологической информации об этой большой группе соединений, которые человек потребляет с пищевыми продуктами.

В настоящее время нет установленных критериев, подобных тем, которые широко используются для пищевых добавок и пе-

стицидов и к которым можно было обратиться для определения безопасности или небезопасности веществ естественного происхождения, имеющихся в пищевых продуктах. На самом деле, этим веществам, за исключением тех, что проявляют очень высокую токсичность (например, паралитический яд, ботулинический токсин и цианиды), уделялось очень мало внимания. Решение страны о принятии мер к расширению запасов безопасности для нативных компонентов или загрязнений пищевых продуктов зависит от многочисленных факторов, большинство из которых представляют оценку преимуществ и риска [2]. Совершенно невероятно, чтобы можно было свести их к простым рабочим критериям, применимым для пищевых добавок и веществ, для которых, по крайней мере в США, закон не позволяет использовать оценку преимуществ в качестве решения о допустимости их использования в пищевых продуктах.

Ниже следует обзор некоторых возможностей для расширения запасов безопасности нативных компонентов и загрязнений пищевых продуктов, если в этом возникает необходимость. Как упоминалось выше в пищевых продуктах существует пять категорий опасностей естественного происхождения в зависимости от способа их попадания в продукты. Наша способность ограничивать, исключать или еще каким-либо способом контролировать воздействие на человека этих веществ зависит от того, как они попадают в пищевой продукт.

Некоторые способы борьбы с вредными веществами — компонентами продуктов растительного происхождения

1. Полностью запретить использование данного растения в качестве пищевого продукта.
2. Искать виды с минимальной концентрацией и использовать только их (см. цианогенные гликозиды в белой фасоли).
3. Выводить новые виды с целью снижения концентрации или исключения нежелательного компонента.
4. Создавать технологию обработки пищевого продукта для экстрагирования или удаления опасного компонента каким-либо другим способом. Разрушение опасного компонента во время приготовления (например, гемагглютинаина).
5. Внедрять оптимальную технологию приготовления пищи в промышленных и бытовых условиях. Так, фитоалексины сладкого картофеля обычно образуются в той части клубня, которая подвергается атаке плесени, и их концентрация может быть значительно уменьшена с помощью механического удаления испорченных частей. Высокой концентрации соланина можно избежать при хранении картофеля в темноте.

Некоторые способы борьбы с опасными нативными компонентами почвы и воды

1. Запретить использование или ограничить количество некоторых удобрений (например, канализационных осадков, содержащих избыточное количество кадмия).
2. Запретить или ограничить время добычи рыбы и морских животных из вод с повышенной концентрацией опасных веществ.
3. Установить пределы концентрации опасных веществ в пищевых продуктах. Запретить использование продуктов, содержащих избыточное количество таких веществ.

Некоторые способы борьбы с опасными метаболитами микроорганизмов

1. Определить и внедрить условия производства и хранения пищевых продуктов, необходимые для предотвращения роста микроорганизмов.
2. Разработать пестициды (например, фунгициды) для предотвращения роста микроорганизмов или их способности вырабатывать токсины.
3. Вывести сорта растений, устойчивые к инвазии опасными микробами (например, сорта земляного ореха или кукурузы, устойчивые к *Aspergillus flavus* и потому стойкие к заражению афлатоксинами, были предметом значительных исследований).
4. Запретить производство пищевых продуктов в регионах, благоприятных для развития микробов и выработки токсинов (например, некоторые тропические зоны непригодны для выращивания кукурузы, если необходимо предотвратить воздействие афлатоксинов).
5. Установить разрешенные границы концентрации опасных метаболитов в пищевых продуктах и запретить все пищевые продукты, в которых эти пределы превышены. Этот подход применяется в настоящее время в США для афлатоксинов (предел 20 частей на миллиард для всех пищевых продуктов и кормов, а FDA предлагает снизить этот предел для продуктов из арахиса до 15 частей на миллиард. Это предложение находится на рассмотрении [110]).
6. Разработать методы разрушения или детоксикации опасных метаболитов. В зависимости от способа обработки любой обработанный продукт может стать пищевой добавкой, в результате чего потребуются испытания на безопасность. Так обстоит дело с обработкой аммаком размолотых семян хлопка и кукурузного зерна, зараженных афлатоксином. Это процесс, который, вероятно, будет эффективным, но для которого способ оценки безопасности разработан еще не полностью.

Некоторые способы борьбы с нативными соединениями, загрязняющими продукты животного происхождения

1. Способы борьбы с веществами микробного происхождения, загрязняющими продукты животного происхождения из-за присутствия в корме, те же, что и для опасных метаболитов.

2. Запретить выпас скота на ядовитых растениях, или, по крайней мере, прекратить выпас задолго до того, как скот будет использован в пищевых целях. Установить границы содержания таких веществ в пищевых продуктах животного происхождения.

Некоторые способы борьбы с опасными соединениями, образующимися при хранении, обработке или приготовлении пищевых продуктов

Определить условия хранения, обработки или приготовления, необходимые для уменьшения до минимума или исключения образования любых опасных веществ. Требовать внедрения этих условий в промышленности. Обучить население внедрению этих условий в быту.

Некоторые способы, относящиеся к продуктам растительного происхождения, относятся и к этой группе.

ВЫВОДЫ

Экспериментальные и эпидемиологические методы, которые были разработаны и уточнены в течение нескольких последних десятилетий с целью идентификации риска синтетических химикатов, должны быть использованы для систематического анализа природы риска, заключенного в пищевых продуктах.

Способы идентификации риска синтетических химикатов вероятно пригодны для анализа природных химических веществ. Обычно оценивать последние труднее, так как они встречаются в виде компонентов очень сложных смесей. Тем не менее нельзя продолжать избегать глубокого анализа нативных веществ в связи с их возможным влиянием на здоровье человека. Можно надеяться, что информация, изложенная в данной главе, будет способствовать повышению понимания этого аспекта пищевой безопасности, который до сих пор рассматривался менее серьезно, чем это требовалось.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. V. Rodricks, *Fed. Proc.*, 37, 2587 (1978).
2. J. V. Rodricks, *J. Assoc. Food Drug Off. U. S.*, 43, 3 (1979).
3. P. M. Zambreski and A. Hodgkinson, *Br. J. Nutr.*, 16, 627 (1962).
4. O. L. Oke, *World Review of Nutrition and Dietetics*, S. Karger, Basel, 1969.

5. R. F. Crampton and F. A. Charlesworth, *Br. Med. Bull.*, 31, 209 (1975).
6. D. W. Fassett, "Oxalates", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 346—362.
7. E. F. Kohmann, *J. Nutr.*, 18, 233 (1939).
8. O. G. Fitzhugh and A. A. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 36, 217 (1947).
9. D. K. Salunkhe and M. T. Wu, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 9, 265 (1977).
10. N. Sapiaka, *Food Pharmacology*, Thomas, Springfield, Ill., 1969.
11. S. G. Willimot, *Analyst (Lond.)*, 58, 431 (1933).
12. R. Ruhl, *Arch. Pharmacol.*, 284, 67 (1951).
13. J. M. Kingsbury, *Poisonous Plants of the United States and Canada*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1964.
14. B. O. Osumtokar, G. L. Monekosso, and J. Wilson, *Br. Med. J.*, 1, 547 (1969).
15. R. D. Montgomery, *Am. J. Clin. Nutr.*, 17, 103 (1965).
16. E. E. Conn, "Cyanogenetic Glycosides", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 229—308.
17. N. Sharon and H. Lis, *Science*, 177, 949 (1972).
18. W. G. Jaffe, "Toxic Proteins and Peptides", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 106—129.
19. M. Nagao, T. Sugimura, and T. Matsushima, *Annu. Rev. Genet.*, 12, 117 (1978).
20. Y. Hashimoto, *Mutation Res.*, 66, 191 (1979).
21. V. L. Singleton and F. H. Kratzer, "Plant Phenolics", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 309—345.
22. D. Crosby and N. Ahranson, *Tetrahedrin*, 23, 465 (1967).
23. K. Muller, *Phytopathol. Acta* 27, 237 (1956).
24. L. T. Burka and B. J. Wilson, "Toxic Furanosesquiterpenoids in Mold-Damaged Sweet Potatoes", in J. V. Rodricks, Ed., *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, Adv. Chem. Series No. 149, American Chemical Society, Washington, D. C., 1976, pp. 387—399.
25. G. Lincoff and D. H. Mitchell, *Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning*, van Nostrand Reinhold, New York, 1977.
26. M. Randaskoski and H. Pysolo, *Z. Naturforsch.*, 33, 472 (1978).
27. C. H. Van Etten and I. A. Wolff, "Natural Sulfur Compounds", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 210—234.
28. C. H. Van Etten, "Goitrogens", in I. E. Liener, Ed., *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*, Academic, New York, 1969, pp. 103—142.
29. P. M. Holscher and J. Natzschka, *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 89, 1751 (1964).
30. D. W. Fassett, "Nitrates and Nitrites", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 7—25.
31. S. J. Van Rensburg and B. Altenkirk, "Claviceps Purpurea — Ergotism", in I. F. H. Purchase, Ed., *Mycotoxins*, Elsevier Scientific, Amsterdam, 1974, pp. 69—96.
32. A. Z. Joffe, "Toxicity of Fusarium Poae and Its Relation to Alimentary Toxic Aleukia", in I. F. H. Purchase, Ed., *Mycotoxins*, Elsevier Scientific, Amsterdam, 1974, pp. 229—262.
33. M. Emomoto and I. Ueno, "Penicillium Islandicum (Toxic Yellowed Rice)-Luteoskyrin, Islanditoxin, Cyclochlorotine", in I. F. H. Purchase, Ed., *Mycotoxins*, Elsevier Scientific, Amsterdam, 1974, pp. 303—326.

34. J. V. Rodricks and R. M. Eppley, "Stachybotrys and Stachybotryotoxicosis", in I. F. H. Purchase, Ed., *Mycotoxins*, Elsevier Scientific, Amsterdam, 1974, pp. 181—198.
35. L. Stoloff, "Aflatoxins — An Overview", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1978, p. 7—28.
36. J. V. Rodricks and L. Stoloff, "Aflatoxin Residues from Contaminated Feed in Edible Tissues of Food Producing Animals", *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1978, pp. 67—80.
37. Natural Poisons, in W. Horwitz, Ed., *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists*, Association of Official Analytical Chemists, Washington, D.C., 1975, Chapter 26.
38. Food and Agriculture Organization of the United Nations, *Mycotoxin Surveillance — A Guideline*, FAO Control Series No. 4, Rome, 1977.
39. J. V. Rodricks, *Food Nutr.*, 2, 9 (1976).
40. K. A. V. R. Krishnamachari, *Lancet*, 1, 1061 (1975).
41. T. C. Campbell and L. Stoloff, *J. Agr. Food Chem.*, 22, 1006 (1974).
42. M. Enomoto, "Carcinogenicity of Mycotoxins", in K. Uraguchi and M. Yomazaki, Eds., *Toxicology, Biochemistry and Pathology of Mycotoxins*, Wiley, New York, 1978, pp. 246—262.
43. P. M. Newberne, *Environ. Health Perspec.*, 9, 1 (1974).
44. G. N. Wogan, "Aflatoxin Carcinogenesis", in H. Busch, Ed., *Methods in Cancer Research*, Vol. VIII, Academic, New York, 1973, pp. 309—344.
45. S. J. Van Resburg, "Role of Epidemiology in Elucidation of Mycotoxin Health Risks", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 669—712.
46. L. Tomatis, C. Asthe, and H. Bartsch, *Cancer Res.*, 38, 877 (1978).
47. International Agency for Research on Cancer, *Some Naturally Occurring Substances*, IARC Monograph on Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Man, Vol. 10, International Agency for Research in Cancer, Lyon, France, 1976.
48. *Mycotoxins, Food and Nutrition Paper 2*, Food and Agricultural Organization of the United Nations, Rome, 1977.
49. *Global Perspective on Mycotoxins*, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1977.
50. E. Chain, H. W. Florey, and M. A. Jennings, *Br. J. Exp. Pathol.*, 23, 202 (1942).
51. R. B. Woodward and G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 758 (1949).
52. C. D. De Rosnay, C. Martin-Dupont, and R. Jensen, *J. Med. Bordeaux*, 129, 189 (1952).
53. F. Dickens and H. E. H. Jones, *Br. J. Cancer*, 15, 85 (1961).
54. G. M. Ware, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 85, 754 (1975).
55. L. S. Stoloff, *N. Y. State Agr. Exp. Sta. Spec. Rep.*, 19, 51, 1975.
56. A. Ciegler, "Patulin", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 608—624.
57. E. A. Buxton and S. Legenhausen, *Vet. Med.*, 22, 451 (1927).
58. C. J. Mirocha, S. V. Pathre, and C. M. Christensen, "Chemistry of Stachybotrysin Mycotoxins", in T. D. Wyllie and L. G. Morehouse, Eds., *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins and Mycotoxicoses*, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1977, p. 365—420.
59. W. H. Urry, J. L. Wehrmeister, E. B. Hodge, and P. H. Hidy, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3109 (1966).
60. C. J. Mirocha, S. V. Pathre, and C. M. Christensen, "Zearalenone", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 345—364.

61. G. M. Ware and C. W. Thorpe, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 61, 1058 (1978).
62. A. W. Hayes, *Mycopathologia*, 65, 29 (1979).
63. Y. Ueno, "Trichothecenes Overview Address", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 189-207.
64. S. V. Pathre and C. J. Mirocha, "Assay Methods for Trichothecenes", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and I. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 229-253.
65. G. M. Ware and C. W. Thorpe, paper 177 presented at the 93rd Annual Meeting of the Association of Official Analytical Chemists, Washington, D. C., October 15-18, 1979.
66. F. S. Chu, S. Grossman, R. Wei, and C. J. Mirocha, *Appl. Environ. Microbiol.*, 37, 104 (1979).
67. I. Hsu, E. B. Smalley, F. M. Strong, and W. E. Rebelin, *Appl. Microbiol.*, 24, 684 (1972).
68. A. Ciegler, *J. Food Prot.*, 4, 399 (1978).
69. P. M. Scott, "Penicillium Mycotoxins", in T. D. Wyllie and L. G. Morehouse, Eds., *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins and Mycotoxicoses*, Marcel Dekker, New York, 1977, pp. 283-291.
70. M. H. Brown, G. M. Szczeck, and B. P. Purnealis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37, 331 (1976).
71. M. Kanisawa, and S. Suzuki, *Gann*, 10, 599 (1978).
72. R. C. Doster, R. D. Sinnkuber, J. H. Wales, and D. J. Lee, *Fed. Proc.*, 30, 578 (1971).
73. P. Krogh, "Ochratoxins", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 489-498.
74. L. Stoloff, "Occurrence of Mycotoxins in Foods and Feeds", in J. V. Rodricks, Ed., *Mycotoxins and Other Fungal Related Problems*, Adv. Chem Series No. 149, American Chemical Society, Washington, D. C., 1976, pp. 23-50.
75. T. Hamasaki and Y. Hatsuda, "Sterigmatocystin and Related Compounds", in J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, and M. Mehlman, Eds., *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Park Forest South, Ill., 1977, pp. 579-607.
76. G. M. Shannon and O. L. Shotwell, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 59, 963 (1976).
77. R. L. Hall, *Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer*, Caslon Press, Stockholm, 1978.
78. R. Schoental, "Carcinogens in Plants and Microorganisms", in C. E. Searle, Ed., *Chemical Carcinogens*, Monograph 173, American Chemical Society, Washington, D. C., 1976, pp. 626-689.
79. O. Mohabbat, M. S. Younos, and A. A. Merzod, *Lancet*, 2, 271 (1976).
80. A. E. Stillman, R. J. Huxtable, D. Fox, M. Hart, and P. Bergeson, *Ariz. Med.*, 34, 545 (1977).
81. C. A. Linsell, *J. Toxicol. Environ. Health*, 5, 173 (1979).
82. L. Stoloff, U. S. Food and Drug Administration, Washington, D. C., private communication, 1979.
83. M. L. Deinzer, P. A. Thomson, D. M. Burgett, and D. Issacson, *Science* 195, 497 (1977).
84. Y. Hashimoto, *Marine Toxins and Other Bioactive Marine Metabolites*, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1979.
85. B. Dale and C. M. Yentsch, *Oceanus*, Woods Hole, Mass., 1978.
86. C. M. Yentsch and F. C. Mague, "Motile Cells and Cysts: Two Probable Mechanisms of Intoxication of Shellfish in New England Water", in D. L. Taylor and H. H. Seliger, Eds., *Toxic Dinoflagellate Blooms*, Elsevier/North-Holland, New York, 1957, pp. 127-130.

87. E. J. Schantz, V. E. Ghazarossina, J. B. Mold, D. W. Stanger, J. Shavel, J. P. Bowden, J. M. Lynch, R. S. Wyler, B. Riegel, and H. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5230 (1957).
88. E. J. Schantz, V. E. Ghazarossina, H. K. Schnoes, F. M. Strong, J. P. Springer, J. O. Pessanita, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1238 (1975).
89. R. M. Gershey, R. A. Neve, D. L. Musgrave, and P. B. Reichardt, *Am. J. Med.*, 34, 559 (1977).
90. L. J. Buckley, Y. Oshima, and Y. Shimizu, *Anal. Biochem.*, 85, 157 (1978).
91. J. A. Berger and L. R. Berger, *Rev. Int. Oceanogr. Med.*, 53 (1979).
92. J. R. Sylvester, A. E. Dammann, and R. A. Dewey, *Marine Fish. Rev.*, 39, 14 (1979).
93. Y. Hirata, *Pure Appl. Chem.*, 50, 979 (1978).
94. K. Tsuda, *Naturwissenschaften*, 53, 171 (1966).
95. Y. Kishi, T. Fukyuoma, M. Aratani, F. Nakatfubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, and H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 9219 (1972).
96. K. Suenaga, *Jap. Forensic J.*, 32, 97 (1978).
97. F. A. Fuhrman, *Toxic Constituents of Animal Foodstuffs*, Academic, New York, 1974.
98. K. J. Motel and N. S. Scrimshaw, *Toxicol. Lett.*, 3, 219 (1979).
99. W. Lovenbert, "Some Vaso- and Psychoactive Substances in Food: Amines, Stimulants, Depressants, and Hallucinogens", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 170—188.
100. P. N. Magee, R. Montesano, and R. Preussman, "N-Nitroso Compounds and Related Carcinogens", in C. E. Searle, Ed., *Chemical Carcinogens*, Monograph 173, American Chemical Society, Washington, D. C., 1976, pp. 245—315.
101. B. Spiegelhalder, G. Eisenbrand, and R. Preussman, *Cosmet. Toxicol.*, 17, 29 (1979).
102. T. H. Matton, "Potential Toxicity of Food Lipids", in National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973, pp. 189—209.
103. M. Lo and E. Sandi, "Polynuclear Aromatic Hydrocarbons", in F. A. Gunther and J. D. Gunther, Eds., *Residue Reviews*, Vol. 69, Springer-Verlag, New York, 1978.
104. A. Dipple, "Polynuclear Aromatic Carcinogens", in C. E. Searle, Ed., *Chemical Carcinogens*, ACS Monograph 173, American Chemical Society, Washington, D. C., 1976, pp. 245—315.
105. W. Lijinsky and A. E. Ross, *Food Cosmet. Toxicol.*, 5, 343 (1967).
106. J. W. Howard and T. Fazio, *J. Agr. Food Chem.*, 17, 527 (1969).
107. B. A. Commoner, A. J. Vithayathil, P. Dolara, S. Nair, P. Modyosha, and G. C. Cura, *Science*, 201, 913 (1978).
108. M. Nagao, M. Honda, Y. Seino, T. Yahagi, T. Kawachi, and T. Sugimura, *Cancer Lett.*, 2, 22 (1977).
109. T. Sugimura, *Mutat. Res.*, 55, 149 (1978).
110. U. S. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 39, 42748 (1974).

Глава 6. ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

(Г. Р. Робертс)

Беспокойство и путаница, связанные с пищевыми добавками, вызваны отсутствием определения и, следовательно, понимания этого термина. Холл [1] отмечал, что для рассмотрения проблемы пищевых добавок требуется не только дифференциация

терминов: пищевые продукты, ингредиенты, компоненты и составные части пищевых продуктов, но и юридическое и практическое определение этих терминов. В этой главе показано, что совершенно различные юридические стандарты «безопасности» относятся к разным классам веществ, связанных с пищевыми продуктами.

Материал этой главы основан на раскрытии значения термина «пищевая добавка», а именно меньшая часть (ингредиент, составная часть, или компонент) пищевого продукта, преднамеренно добавляемая для создания функционального или технического эффекта или непреднамеренно добавляемая в результате производственной технологии, распределения и обработки пищевого продукта. Необходимо отметить, однако, что микроорганизмы и их токсины, питательные вещества, имеющиеся в пищевых продуктах, химические загрязнения и микотоксины, а также естественные загрязнения рассматривались в предыдущих главах и потому исключены из списка веществ, обсуждаемых здесь в качестве пищевых добавок.

В этой главе представлен краткий обзор истории пищевых добавок, описание технического использования данного термина, воздействие на человека пищевых добавок, технические характеристики и юридические определения. Вопросы безвредности пищевых добавок рассматриваются по юридическим подгруппам: общепринятые безопасные вещества (GRAS), прямые пищевые добавки, косвенные пищевые добавки, красящие добавки и лекарственные препараты для сельскохозяйственных животных.

ОПИСАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Пищевые добавки, в широком понимании этого термина, используются людьми в течение веков, а в некоторых случаях даже тысячелетий. Первой пищевой добавкой, вероятно, была копоть, когда в эпоху неолита случайно могла быть обнаружена ее пригодность (вместе с сушкой и замораживанием) для сохранения избытков мяса и рыбы. Вполне вероятно, что к концу каменного века с развитием сельского хозяйства началась обработка пищевых продуктов с использованием новых пищевых добавок. Перебродившие продукты определенно были среди первых обработанных пищевых продуктов. После появления простого хлеба из пресного теста появилось первое пиво, а с развитием древних цивилизаций в Египте и Шумере появились первые вина [3].

Среди первых основных пищевых добавок была соль, которая использовалась много тысячелетий тому назад для сохранения мяса и рыбы. В одной работе [4] указывается на приме-

нение десертной соли (вероятно, содержащей нитраты в качестве примесей) в древнееврейском царстве еще в 1600 г. до нашей эры. Соль широко использовалась римлянами для консервирования свинины и рыбных продуктов, а во времена поздней римской империи Катон (234—149 гг. до н. э.) и др. дали описание этой технологии консервирования. Во времена средневековья для посола мяса обычно использовалась смесь селитры (нитрата калия) и соли. Этот процесс постепенно развился в современную технологию посола мяса с использованием также нитрозаминов и нитрита.

Специи также имеют длительную историю использования в качестве пищевых добавок, и торговля специями во времена Римской империи, а также в позднем средневековье была важным политическим фактором. Большое значение придавалось перцу, гвоздике, мускатному ореху, корице и имбирю для скрывания запаха испорченных продуктов, а также для усиления запаха других продуктов. Достаточным доказательством значения этих специй является их длительное путешествие с островов Индийского океана в Тир и Сидон, а затем по всей Римской империи. Интересно отметить, что после осады Рима вестготами в 408 г. нашей эры значительная часть контрибуции составляла 300 фунтов (136 кг) перца [5].

Многие другие пищевые добавки также имеют длительную историю использования. Древние китайцы сжигали керосин (и производили, не зная этого, современные добавки этилен и пропилен) для созревания бананов и горошка. Использование меда в качестве подслащивающей добавки может быть прослежено до Древнего Египта, так же как и первых красящих добавок, фруктовых и овощных соков. Почитателем стручков ванили как пахучего вещества был Кортес, исследователь XVI в. [6].

В конце XVIII в. в британском военно-морском флоте было учреждено правило ежедневной выдачи порции лимонного сока морякам для предотвращения заболевания цингой (лимоны в те времена назывались лаймами, и британские моряки стали называться лаймами). Только через 130 лет стало известно, что целебным фактором в данном случае был витамин С, находящийся в лимонном соке, который был одним из первых примеров добавления питательных веществ в диету. С тех пор обогащение пищевых продуктов питательными веществами играет значительную роль в США в деле избавления от болезней, связанных с их дефицитом: витамин D добавляется в молоко для борьбы с рахитом, йодированная соль — для борьбы с зобом, ниацин добавляется в хлеб и муку для борьбы с пеллагрой.

Современное использование пищевых добавок началось во времена промышленной революции. С быстрым ростом городских районов и улучшением системы дорог выросла организованная пищевая промышленность и одновременно первые слабые попытки современной пищевой технологии. Большим собы-

тием этого времени было развитие консервирования. В 1809 г. француз Николас Апперт опубликовал рекомендации по сохранению различных пищевых продуктов в стеклянных бутылках с пробками при нагреве в кипящей воде. Роль микроорганизмов в порче продуктов еще не была известна, однако Апперт разработал методы консервирования, которые успешно применялись в промышленности и в быту в течение многих лет [7].

В XIX в. лабораторные анализы показали, что многие пищевые продукты фальсифицируются. Если не принимать во внимание экономическую сторону, то некоторые фальсификации были довольно безвредными, например, добавление пыли в перец и пепла листьев в чай. Другие, такие как использование солей меди и свинца для окрашивания конфет и сыра, нанесли определенный вред. Обычными фальсификациями в этот период были квасцы в хлебе, желуди в кофе, кирпичная пыль в какао, соли меди в маринованных огурцах и синильная кислота в вине [3].

В конце XIX в. пищевой продукт считался чистым или фальсифицированным. Задача идентификации и исключения нежелательных «добавок» (т. е. преднамеренно добавляемых фальсифицирующих веществ) и внедрения системы контроля за безопасностью питания на федеральной основе была поддержана д-ром Гарвеем Уайли, который начал работать над проблемой оценки безопасности питания с группой добровольцев. Результаты его работы в большей части отражены в законе о чистоте продуктов и лекарственных препаратов (1906 г.), который является основой современного контроля за безопасностью питания [8]. Многие изменилось с той поры, включая указанный закон, образ жизни и технологию продуктов, и в последние годы значительно возрос интерес к пищевым добавкам.

Расширенная информация, появившаяся на этикетках пищевых продуктов, способствует усилению беспокойства в отношении пищевых добавок, как и рост интереса общественности, подогреваемый средствами массовой информации, в вопросах здоровья и питания. Беспокойство усугубляется также из-за научного анализа пищевых продуктов, правительственной политики в отношении пищевых ингредиентов и из-за кампаний групп активистов-потребителей. Независимо от индивидуального вклада этих факторов общим результатом является беспокойство в отношении риска использования пищевых добавок.

Индивидуальные потребители, группы активистов-потребителей и многие специалисты в других областях постоянно относят пищевые добавки в разряд самого или почти самого большого риска в пищевых продуктах [9]. Тем не менее по таким критериям безопасности питания, как острота, частота и тяжесть заболеваний, пищевые добавки должны быть отнесены к разряду минимального риска [10—13]. В своей ежегодной технической программе планирования Бюро пищевых продуктов

FDA постоянно относит программу пищевых добавок в разряд наименее рискованных, но другие подразделения FDA часто относят пищевые добавки к разряду более рискованных по сравнению со всеми другими программами. Часть расхождений во взглядах на риск происходит из-за различий в понимании термина «пищевые добавки». Для рассмотрения проблемы безопасности пищевых добавок в перспективе необходимо учитывать техническое понятие этого термина, юридические определения, использование и употребление добавок, основные классы добавок, а также то, что известно о безопасности пищевых добавок.

Пищевые добавки — техническое применение термина

В соответствии с широким определением понятия «пищевая добавка», используемым в этой главе, находится определение Комитета по защите пищевых продуктов Совета по пищевым продуктам и питанию Национальной академии наук: «вещество или смесь веществ, не являющиеся основным пищевым продуктом, находящиеся в продукте в результате любого аспекта производства, обработки, хранения или упаковки.» Обратите внимание на то, что пищевая добавка может быть веществом, которое преднамеренно вносится в продукт, или веществом, которое становится компонентом продукта вследствие его путешествия от поля до стола. Первые, преднамеренно вносимые, добавки называются прямыми и выполняют определенную функциональную роль в продукте, например придание вкуса или цвета, а также предотвращение порчи. Последние называются косвенными добавками, которые нормально присутствуют только в микроколичествах в результате контакта продукта с сельскохозяйственными химикатами, с оборудованием для обработки или с контейнером для пищевых продуктов.

Другой группой пищевых добавок, удовлетворяющей техническому определению, являются лекарственные препараты и кормовые добавки для сельскохозяйственных животных. Эти вещества можно условно расположить между прямыми и косвенными добавками. Их преднамеренно вносят в корм для скота или вводят животному, но они могут присутствовать или не присутствовать (в обнаруживаемых количествах) в пищевом продукте (мясе, молоке и яйцах). Кроме того, исходное соединение может подвергнуться метаболизму в организме животного, в результате чего в съедобных субпродуктах косвенно появляются другие вещества.

Внимание общественности обычно сосредоточено на нескольких пищевых добавках, например пищевых красителях (красный № 2), подслащающих веществах (цикламат и сахарин), консервантах (нитрит натрия), и материалах контейнера (поливинилхлорид). На самом деле существуют тысячи пищевых

добавок. Для того чтобы более точно определить количество добавок, необходимо знать, насколько используются официально признанные добавки и насколько сильным предполагается распад продукта. Национальное научное общество [14] упоминает 1850 официально признанных веществ, которые добавляются в пищевые продукты для получения специального технического эффекта. В соответствии с материалами FDA имеется около 2800 прямых добавок [15]. Независимо от способа учета огромное большинство прямых добавок — это специи и вкусовые вещества, и, хотя потребитель, вероятно, не считает их таковыми, но соль, перец, сахар, горчица и дрожжи также являются прямыми добавками.

Никто не знает точного количества косвенных добавок. Национальное научное общество [14] отмечает существование почти 3000 добавок, которые разрешается использовать в упаковочных материалах для пищевых продуктов. Некоторые из них, имеющие различное применение, учтены неоднократно, другие сами состоят из многих компонентов. FDA утверждает, что их число может превышать 10 000 [15]. Независимо от числа первоначальных компонентов только небольшая часть из них становится пищевыми добавками.

Вещества, естественным образом находящиеся в пищевых продуктах, также могут быть пищевыми добавками, если их естественное содержание увеличивается людьми. Например, как показано в главе 4, свинец является естественным компонентом почвы и потому присутствует во фруктах, овощах и в корме сельскохозяйственных животных. Свинец также может присутствовать в пищевых продуктах в результате применения свинцового припоя для запаивания швов в консервных банках. В последнем случае свинец технически становится косвенной пищевой добавкой [16].

Для обсуждения вопроса о «риске» пищевых добавок необходимо рассматривать все вещества этой довольно большой категории, а не только немногие из них, которыми интересуется общественность.

Воздействие пищевых добавок на человека

Любая потенциальная опасность, создаваемая для человека пищевой добавкой, зависит, конечно, не только от присущей ей токсичности, но и от количества потребляемой добавки. FDA подчеркивает [17], что четыре наиболее распространенные пищевые добавки составляют 93 % (по массе) всех прямых добавок, используемых в США: сахар (сахароза), соль, кукурузный сироп и декстроза. Исходя из подсчета на душу населения, ежегодное потребление сахарозы в 1970 г. составило 45 кг, соли — 6,7 кг, кукурузного сиропа — 3,6 кг и декстрозы — 1,8 кг. Все остальные прямые добавки вместе взятые составили менее

4,5 кг на душу населения ежегодно. Если учитывать и другие распространенные добавки (модифицированный крахмал, желтую горчицу, гидрокарбонат натрия, дрожжи, жженный сахар, лимонную кислоту, углекислый газ, черный перец), которые вместе составляют около 1,3 кг на душу населения ежегодно, то количество прямых добавок составит 95 %.

Кроме четырех главных (сахара, соли, кукурузного сиропа и декстрозы) 90 % добавок, потребляемых ежегодно на душу населения, включают [1]:

вкусовые вещества (усилители вкуса): моносодийглутамат, горчица, черный перец, гидролизированный растительный белок;

стабилизирующие вещества (сгустители): казеинат натрия, гуммиарабик, модифицированный крахмал;

закваски: дрожжи, дигидрофосфат кальция, фосфат натрия — алюминия, кислый фосфат натрия;

закваски (регуляторы кислотности): карбонат натрия, карбонат кальция, гидрофосфат кальция, гидрофосфат натрия;

регуляторы кислотности: гидрокарбонат натрия, хлористый водород, лимонная кислота, серная кислота, цитрат натрия, гидроксид натрия, уксусная кислота, фосфорная кислота, оксид кальция;

эмульгирующие вещества: лецитин, моноглицериды, диглицериды;

разное: оксид серы (IV) (консервант), хлорид кальция (отвердитель), сульфат кальция (при обработке), углекислый газ (вспенивающее вещество), триполифосфат натрия (увлажнитель при посоле), жженный сахар (красящее вещество).

Если считать, что всего имеется 2000 прямых добавок, то ежегодное потребление на душу населения составит в среднем 2,25 г каждой добавки, кроме сахара, соли, кукурузного сиропа и декстрозы. Но средняя величина вводит в заблуждение. Как указывалось ранее, 90 % потребления касается только 33 добавок. Следовательно, подавляющее большинство добавок используется в количествах, меньших, чем средняя величина. Более разумно считать, что среднее потребление на душу населения равно 0,5 мг, т. е. потребление половины добавок ежегодно на душу населения равно 0,5 мг (масса одного кристалла соли). Необходимо подчеркнуть, что это расчетные величины потребления, а действительное потребление меньше из-за потерь при производстве и распределении. Национальное научное общество [14] рассчитало, что около 0,5 % нашего питания состоит из преднамеренно вводимых добавок, включая питательные добавки, которые добавляются в количестве, равном нескольким процентам, консерванты, которые используются в количестве, равном долям процента, а также вкусовые добавки, содержание которых равно нескольким частям на сто миллионов.

Труднее оценить воздействие на человека косвенных добавок. При попадании в продукт косвенной добавки, например компонента упаковки, необходимо учитывать количество этого компонента, фактически присутствующее в упаковочном материале, и коэффициент его проникновения в пищевые продукты [19, 20]. Так, при проникновении вещества на уровне 50 частей на миллиард в пищевой продукт, потребляемый в количестве 50 г/сут, происходит ежедневное потребление вещества 2,5 мкг, или менее 1 мг в год. Таким образом, проникновение 10 частей на миллион приводит к ежегодному потреблению менее 200 мг.

Другой способ определения воздействия на человека пищевых добавок заключается в анализе содержания некоторых природных токсичных веществ в нашем питании (например, в картофеле). На основе среднего годового потребления 54 кг рассчитано, что мы потребляем ежегодно 9700 мг токсичного алкалоида соланина [18]. Вспомним, что среднее годовое потребление косвенных пищевых добавок равно 0,5 мг. Таким образом, потребление 385 г белой фасоли приводит к приему около 40 мг циановодорода (содержание вещества в побегах бамбука еще больше). Потребление мышьяка из продуктов моря доходит до 14 мг ежегодно. Кроме того, имеется еще нитрит. Сельдерей, редька, свекла и листовые овощи являются богатыми источниками нитратов (в редьке содержится 15 000 частей на миллион), которые преобразуются в нитриты бактериями полости рта и кишечника. Потребление нитритов из пищевых продуктов, кроме консервированного мяса, может составить от 8 до 10 мг/сут, по сравнению с 1—2 мг из консервированного мяса [21, 22]. Как отмечалось в главе 3, даже некоторые питательные вещества, которые жизненно необходимы человеку в небольших количествах, становятся токсичными при более высоком содержании их в организме. Очевидно, что человек может выдержать без видимого вреда для своего здоровья воздействие различных веществ с известным или предполагаемым токсическим эффектом, по крайней мере, в том случае, когда они потребляются с продуктами в небольшом количестве в течение определенного времени. Это проиллюстрировано здесь всего несколькими примерами, но становится совершенно очевидным из подробного обзора Национальной академии наук [23].

Из сказанного следует, что подавляющее большинство пищевых добавок потребляется в очень небольшом количестве. Приведенные данные показывают, что для многих добавок даже для проведения эксперимента на животных потребуется все количество, производимое в течение нескольких лет. Риск, конечно, зависит от токсичности, а также от экспозиции, но низкий уровень потребления и современный объем знаний о токсичности, не дают оснований для серьезных опасений.

Технические условия на пищевые добавки

Другой аспект безопасности пищевых добавок заключается в их технических условиях. Даже в том случае, если добавка тщательно испытана, ее безопасность не может быть гарантирована, если она содержит примеси, которых нет в стандартном веществе. Технические условия поэтому необходимы для обеспечения чистоты, качества и однородности добавки. Правила FDA требуют, чтобы при подаче заявки на использование новой добавки представлялась информация о химическом строении и составе вещества, физических, химических и биологических свойствах, содержании примесей желательных компонентов, идентификации примесей и предельном их содержании, а также данные по производству или обработке. В некоторых случаях технические условия включают в правила непосредственно, а в других случаях — в виде рекомендаций.

Главным источником таких рекомендуемых технических условий, определяющим минимальные стандарты для пищевых веществ, является Свод пищевых химических веществ, разработанный и опубликованный под руководством Комитета защиты пищевых продуктов Национальной академии наук [24]. Второе издание Свода пищевых химических веществ было опубликовано в 1972 г. [25]. В нем изложены технические условия на 639 прямых и косвенных добавок (веществ, добавляемых при обработке). Данные для каждого вещества содержат описание, технические условия, соответствующие испытания, инструкции по хранению и упаковке, функциональное использование в пищевом продукте. Для обеспечения чистоты пищевых добавок FDA требует, чтобы они были высококачественными, как это установлено Сводом пищевых химических веществ и (или) правилами FDA. Третье издание Свода пищевых химических веществ планируется на 1980 г.

FDA и другие международные организации уделяют все больше внимания техническим условиям на пищевые добавки. Это относится не только к синтетическим добавкам, но также к естественным производным. Более глубокое изучение состава естественных добавок приведет, вероятно, к более рациональной оценке всех пищевых добавок.

Пищевые добавки — юридическое применение термина

Правовой контроль данной пищевой добавки зависит не только от ее токсичности и уровня воздействия на человека, но и от ее юридической классификации. Поэтому для понимания безопасности пищевой добавки необходимо учитывать соответствующие юридические определения. FFD&CAct [2] содержит в разделе 201 (s) следующее определение: «термин «пищевая добавка» означает любое вещество, предполагаемое использо-

вание которого приводит и может привести непосредственно или косвенно к его превращению в компонент или иному воздействию на характеристики любого пищевого продукта (включая любое вещество, предназначенное для использования при производстве, изготовлении, упаковке, обработке, перевозке и хранении пищевого продукта, а также включая любой источник излучения, используемый для этих целей), если такое вещество не общепризнано специалистами, имеющими научную подготовку и опыт для оценки ее безопасности, что доказывается соответствующими научными методами (а в случае, если вещество использовалось в пищевых продуктах до 1 января 1958 г., то научными методами и опытами на основе использования данного продукта). Этот термин не включает: химический пестицид в сыром сельскохозяйственном продукте; такое содержание химического пестицида, которое предполагается использовать или используется при производстве, хранении или перевозке любого сырого сельскохозяйственного продукта; красящую добавку; какое-либо вещество, используемое с санкции или одобрения, выданного до вступления в силу параграфа данного акта, положения по проверке продуктов из птицы или положения по проверке мяса, новый лекарственный препарат для животных».

В этой главе термин «пищевая добавка» используется в общем техническом смысле. Основные юридические классификации GRAS прямых и косвенных добавок, красящих добавок и лекарственных препаратов для сельскохозяйственных животных используются для удобства описания подхода к безопасности питания юридическому контролю и статусу в каждом случае.

ОБЩЕПРИНЯТЫЕ БЕЗОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА (GRAS)

С утверждением классификации GRAS FDA разработало несколько списков веществ, которые можно рассматривать в качестве GRAS. Эти списки были исправлены и опубликованы в Своде федеральных правил после рассмотрения их общественностью. Опубликованные списки GRAS не являются полными. FDA отметило в части 182 Свода федеральных правил [28], что «непрактично перечислять все вещества, которые общепризнаны в качестве безопасных при данном предполагаемом использовании. Однако главный инспектор считает такие распространенные пищевые добавки, как соль, перец, сахар, уксус, пекарный порошок и моносодийглютамат, безопасны для их предполагаемого использования». Опубликованный список GRAS «содержит дополнительные вещества, которые при данном использовании в соответствии с хорошей производ-

ственной технологией рассматриваются главным инспектором в качестве GRAS».

В положениях FDA имеется несколько разделов, которые относятся к GRAS. Раздел 182 Свода федеральных правил [26] перечисляет вещества, которые считаются GRAS, если их используют в соответствии с требованиями технологии. FDA понимает под этим, что вещество не используется в большем количестве, чем требуется для достижения намеченного функционального или технического эффекта, если это непосредственно добавляемое вещество, или остаточное содержание в продукте настолько низко, насколько это возможно, если это косвенно добавляемое вещество.

В качестве примера ниже приведены вкусовые GRAS и специи, а также GRAS различного назначения.

НАТУРАЛЬНЫЕ ПРЯНОСТИ И ВКУСОВЫЕ ВЕЩЕСТВА

Люцерна, трава и семена	Солодка
Все специи	Имбирь
Амбретта, семена	Шандра
Дудник, корни и семена	Хрен
Ангостура	Иссоп
Анис обыкновенный, иллициум настоящий	Лаванда
Мята лимонная	Экстракт лакрицы
Бasilik низкорослый и камфорный	Цветы липы
Лавр благородный	Мускатный цвет (мацис)
Календула	Календула лекарственная
Ромашка (английская и немецкая)	Майоран (шипр и садовый)
Каперсы	Горчица черная, коричневая, белая или желтая
Перец однолетний	Орех мускатный
Тмин и тмин клубнекаштановый	Душица обыкновенная
Кардамон	Паприка
Кассия (китайская, падангская, сайгонская)	Петрушка
Перец кайенский	Перец черный, красный и белый
Сельдерей, семена	Мята перечная
Кервель	Семена мака
Лук-сеянец	Розмарин
Корица (цейлонская, китайская, сайгонская)	Шафран
Шалфей мускатный	Шалфей
Гвоздика	Шалфей греческий
Кориандр	Капуста савойская (летняя и зимняя)
Тмин	Кунжут
Тмин черный	Мята курчавая
Цветы бузины	Эстрагон
Фенхель, обычный и сладкий	Чабрец
Пажитник	Тимьян ползучий
Герань	Куркума
	Ваниль

ПИЩЕВЫЕ GRAS РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Уксусная кислота	Глутаминовая кислота
Адипиновая кислота	Гидрохлорид глутаминовой кислоты
Лимонная кислота	Соляная кислота

Молочная кислота
Яблочная кислота
Фосфорная кислота
Ацетат калия
Кислый пирофосфат натрия
Янтарная кислота
Серная кислота
Виннокаменная кислота
Сульфат алюминия
Сульфат алюминия-аммония
Сульфат алюминия-калия
Сульфат алюминия-натрия
Гидрокарбонат аммония
Карбонат аммония
Гидроксид аммония
Фосфат аммония
Сульфат аммония
Бентонит
Бутан
Кофеин
Карбонат кальция
Хлорид кальция
Цитрат кальция
Глюконат кальция
Гидроксид кальция
Лактат кальция
Оксид кальция
Фосфат кальция
Жженый сахар
Оксид углерода (IV)
Этилформиат
Глицерин
Моностеарат глицерина
Гелий
Пероксид водорода
Лецитин

Карбонат магния
Гидроксид магния
Оксид магния
Стеарат магния
Метилцеллюлоза
Глутамат аммония
Глутамат калия
Азот
Оксид азота (III)
Папаин
Гидрокарбонат калия
Карбонат калия
Цитрат калия
Гидроксид калия
Сульфат калия
Пропан
Пропиленгликоль
Сычужок
Силикагель
Ацетат натрия
Гидрокарбонат натрия
Карбонат натрия
Карбоксиметилцеллюлоза натрия
Казеинат натрия
Цитрат натрия
Гидроксид натрия
Пектинат натрия
Фосфат натрия
Фосфат натрия — алюминия
Гидрокарбонат-карбонат натрия
Тартрат калия — натрия
Триполифосфат натрия
Триацетин
Триэтилцитрат
Карнаубский воск

Раздел 182 Свода федеральных правил включает также следующее:

эфирные масла; растворители, свободные от экстракционных эфирных масел, и натуральные экстрактивные вещества, включая дистилляты;

натуральные экстракты и другие натуральные вещества, используемые совместно со специями, пряностями и вкусовыми веществами;

определенные другие специи, пряности, эфирные масла, экстракционные эфирные масла и натуральные экстракты;

синтетические вкусовые вещества и стимуляторы.

вещества, проникающие из ваты и хлопчатобумажной ткани, используемых для упаковки сухих продуктов;

вещества, проникающие в пищевой продукт из бумаги и картона;

адъюванты химических пестицидов.

Списки GRAS в разделе 182 включают более 600 веществ, многие из которых достаточно хорошо известны и серьезных

сомнений относительно безопасности их использования нет. Однако, как отмечает FDA, список этих веществ периодически пересматривают для того, чтобы определить возможность утверждения их в качестве GRAS, в качестве пищевых добавок или промежуточных пищевых добавок или запретить их использование в пищевых продуктах.

Статус большого количества веществ был изменен в результате обследования GRAS. FDA разработало правила для некоторых из них в разделе 184 (прямые добавки) и в разделе 186 (косвенные добавки) Свода федеральных правил. В каждом случае для прямых пищевых добавок указаны возможности их общего использования при хорошей производственной практике или специальное применение и их содержание при данном использовании. Вещества, утвержденные в качестве GRAS для непосредственного добавления в пищевой продукт, можно также использовать в контактирующих с пищей материалах. Вещества, одобренные в последнее время в качестве GRAS, перечислены ниже.

ДОБАВКИ, УТВЕРЖДЕННЫЕ В КАЧЕСТВЕ GRAS ПРАВИЛАМИ FDA

Прямые добавки

Аконитовая кислота
Бензойная кислота
Каприловая кислота
Йодат кальция
Гвоздика и ее производные
Заменитель какао-масла из пальмового масла
L-цистеин
L-цистеина моногидрохлорид
Укроп и его производные
Этиловый спирт
Чеснок и его производные
Акация (гуммиарабик)
Камедь рожкового дерева
Камедь бобов рожкового дерева
Камедь трагакантовая
Метилпарааминобензоат
Рапсовое масло
Йодид калия
Йодат калия
Пропилгаллат
Пропилпарааминобензоат
Рута
Рутовое масло
Бензоат натрия
Тиосульфат натрия
Сорбит
Пчелиный воск (желтый и белый)
Экстракт хлебопекарных дрожжей
Экстракт бычьей желчи

Косвенные добавки

Каприловая кислота
Декстраны
Акация (гуммиарабик)
Камедь рожкового дерева
Камедь бобов рожкового дерева
Пульпа
Тиосульфат натрия
Сорбоза

ПРЯМЫЕ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Непосредственно добавляемые пищевые ингредиенты, кроме красящих добавок, которые проверены FDA, перечислены в Своде федеральных правил под заголовком «Пищевые добавки, разрешенные для непосредственного добавления в пищевые продукты для питания человека».

В соответствии с современным законодательством прямые пищевые добавки кроме требований безопасности должны выполнять заданное или другое техническое действие, и их содержание в определенных пищевых продуктах ограничивается. FDA определило список из 32 «физических или технических функциональных действий, для которых прямые пищевые добавки могут быть добавлены в пищевые продукты»:

СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КОМКОВАНИЯ И ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СВОБОДНОГО ТЕЧЕНИЯ

Антимикробные средства
Антиоксиданты
Красители и красящие добавки
Средства для посола и маринования
Усилители теста
Высушивающие вещества
Эмульгаторы и эмульгирующие соли
Ферменты
Затвердители
Вкусовые вещества и добавки
Средства для обработки муки
Рецептурные добавки
Фумиганты
Увлажнители
Закваски
Смазки и разобшающие вещества
Непитательные подслащивающие вещества

Питательные добавки
Непитательные подслащивающие вещества
Окислители и восстановители
Средства для регулирования pH
Вспомогательные вещества для обработки
Пропелленты, вещества для аэрации, газы
Пассиваторы
Растворители и связующие вещества
Стабилизаторы и сгустители
Поверхностно-активные вещества
Покрывающие вещества
Синергисты
Текстуризаторы

Технически определенные индивидуальные функциональные действия сведены практически в меньшее количество категорий, в соответствии с которыми FDA группирует проверенные прямые пищевые добавки:

Пищевые консерванты
Покрывания, пленки и соответствующие вещества
Специальные диетические и питательные добавки
Средства для предупреждения комкования
Добавки многоцелевого назначения
Вкусовые добавки и соответствующие вещества
Камеди, основа жевательной резинки и соответствующие вещества
Другие добавки для специального использования

Прямые пищевые добавки, перечисляемые в разделе 172, включают большое количество веществ на основе их химической природы. В следующем разделе рассмотрены некоторые примеры GRAS.

ПРИМЕРЫ GRAS И ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Антиоксиданты

К категории консервантов пищевых продуктов относятся известные и часто критикуемые антиоксиданты БГА (бутилированный гидроксианизол) и БГТ (бутилированный гидрокситолуол). Оба являются GRAS, общее количество которых ограничено величиной не более 0,02 % жира или масла, содержащихся в продуктах. Кроме того, их использование в сухих крупяных продуктах, шортенингах (комбижирах для хлебопекарной промышленности) и в нарезанном дольками, гранулами или хлопьями картофеле ограничивается в пределах от 10 до 200 частей на миллион вместе (БГА также разрешается использовать в качестве пищевой добавки в активных сухих дрожжах, сухих напитках и десертных смесях, а также в напитках и десертах из сухих смесей). БГА и БГТ были также ранее одобрены в качестве антиоксидантов в упаковочных материалах с ограничением перехода в пищевые продукты 0,005 %.

Бутилированный гидрокситолуол представляет собой типичный пример тщательного изучения широко распространенных пищевых добавок. БГТ был первоначально одобрен FDA в 1954 г. и находится в списках GRAS с 1959 г. Он предотвращает окисление жиров, которое может привести к появлению нежелательного вкуса и разрушению жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот. При окислении в пище могут также вырабатываться токсичные побочные продукты [27]. В 1976 г. для использования в пищевых продуктах было произведено около 4 млн. кг БГТ. Кроме анализа GRAS и оценки, осуществленной FDA, БГТ был испытан также в соответствии с программой изучения канцерогенеза Национального ракового института. Наблюдения за крысами и мышами, которым скармливали БГТ в количестве 3000 и 6000 частей на миллион, привели к выводу, что БГТ не является канцерогенным для крыс и мышей [27]. Изучение БГТ продолжается, и периодически его будут обследовать в соответствии с программой циклических исследований FDA.

Нитриты и нитраты

Нитриты и нитраты также представляют интересный пример прямой пищевой добавки. Правилами FDA регулируется их содержание в качестве пищевых добавок в рыбных продуктах (например, в тресковой икре, в копченой и посоленной

угольной рыбе, лососе, сельди, тунце и сине) и в препаратах для домашнего посола мяса и мясных продуктов. Более широкое использование этих соединений в мясных продуктах и продуктах из птицы регулируется непосредственно Министерством сельского хозяйства США. В 1978 г. Министерство сельского хозяйства США подтвердило данное ранее разрешение на их использование в мясных продуктах, но отменило разрешение на использование этих соединений в продуктах из птицы. Кроме того, в 1978 г. беспокойство относительно использования нитратов и нитритов возросло от их возможной роли в образовании нитрозамина до их способности вызывать рак. Это основывалось на результатах исследования, проведенного в Массачусетском технологическом институте (MIT) для FDA [28].

С одной стороны, использование нитритов и нитратов может представлять некоторый риск для человека, и величина этого риска еще не определена. FDA определило ежегодный риск заболевания раком равным примерно 1:1 000 000 при среднем потреблении посоленных мясных продуктов, основываясь на результатах неподтвержденного исследования, проведенного MIT [29]. С другой стороны, нитриты в посоленном мясном продукте предотвращают развитие спор *Clostridium botulinum* и, следовательно, выработку высоколетального ботулинического токсина. Кроме того, нитраты содержатся в питьевой воде и овощах, а нитриты эндогенно вырабатываются в пищеварительном тракте человека. Эти два природных источника, пожалуй, дают в 5—70 раз больше нитрита, чем при среднем потреблении соленого мяса. Таким образом, нитриты служат отличным примером множества факторов, связанных с оценкой риска в безопасности питания (см. также главу 5).

Подслащивающие вещества

Необходимо вкратце упомянуть также некоторые подслащивающие вещества, кроме сахарозы (см. главу 3). Такие добавки, как цикламат, и в особенности сахарин, привлекли внимание государственных контрольных органов и ученых, промышленности и ученых университетов, а также средств массовой информации. Несколько меньшее внимание уделяется аспартаму, ксилиту и другим многоатомным спиртам, а также фруктозе.

Цикламат. Цикламат находится в списке запрещенных веществ с 1970 г. в связи с возникновением опухолей у крыс, которым скармливали смесь цикламата с сахарином в отношении 10:1 в исследовании под руководством Аббота [30]. Цикламат (циклогексилсульфаминовая кислота и ее соли кальция и натрия) был открыт в 1937 г. и впервые появился на рынке

в 1950 г. В 50-е годы его начали применять в комбинации с сахарином в различных диетических продуктах, а в 1959 г. он был включен в список GRAS FDA. Последующие подозрения по поводу цикламата привели к директиве президента об исследовании GRAS. В 1973 г. была подана заявка на повторное одобрение цикламата, но после подробного анализа, проведенного FDA и комиссией Национального ракового института в 1976 г., заявка была отвергнута. Мнение FDA заключалось в том, что для одобрения этого вещества не были предъявлены доказательства безопасности. Возражения против этого решения обсуждались длительное время, но в 1980 г. они были окончательно отвергнуты, и запрет на использование цикламата остался в силе. Как и в случаях с некоторыми другими спорными добавками, мнения относительно канцерогенности цикламата расходятся. Однако известно, что циклогексиламин (метаболит цикламата) вызывает атрофию яичка и другие последствия у подопытных животных [31]. Поэтому если бы цикламат был повторно одобрен, то необходимо было бы ввести некоторые ограничения, основанные на интенсивности его превращения в циклогексиламин и уровне содержания циклогексиламина, не вызывающем последствий.

В 1980 г. Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам (JECFA) утвердил для цикламата ДСП на уровне 4 мг на 1 кг массы в ожидании завершения исследований по интенсивности превращения его в циклогексиламин и воздействия на функцию размножения.

Сахарин. Безопасность сахарина, открытого в 1879 г., и его промышленное использование в течение примерно 80 лет были, вероятно, больше исследованы, проверены и обсуждены, чем использование любой другой пищевой добавки [30—39]. Как и цикламат, сахарин относится к GRAS и официально зарегистрирован в качестве временной пищевой добавки. FFD&C Act не обуславливает временного статуса, однако FDA способствует одобрению некоторых добавок в зависимости от результатов исследований, связанных с разрешением вопросов об их безопасности.

Внимание к сахарину исходит от предложения FDA в 1977 г. [40] отменить разрешение на использование сахарина на основании канадского исследования двух поколений крыс *in utero*, которое показало повышенную вероятность развития опухолей у самцов во втором поколении [41]. Мораторий на запрет сахарина был утвержден конгрессом в 1977 г., когда общественность выступила против возможной потери единственного некалорийного подслащающего вещества. Конгресс потребовал проведения Национальной академией наук обследования безопасности сахарина и изучения политики безопасности питания.

В отчете по безопасности сахарина [36] Национальной академии наук (NAS) был использован юридический подход к оп-

ределению канцерогена, изложенный в FFD&C Act («если вызывает рак при потреблении человеком или животным»), и дан вывод, что «для крыс сахарин является более слабым канцерогеном по сравнению с другими канцерогенами». В отчете по изучению безопасности питания [37] указывается, что систему контроля пищевых добавок следует изменить с учетом соображений «риск — польза». Небольшое количество членов исследовательской группы (7 человек) выступали за запрещение сахарина, но большинство (30 человек) считали, что необходимо контролировать использование сахарина в соответствии с рекомендованной новой политикой безопасности питания.

Глубокие и непрерывные исследования сахарина, начавшиеся еще до 1886 г. [39], все еще не разрешили всех вопросов, которые возникают на современном уровне испытаний его на безопасность. Например, Светмен и Ренвик [42] подтвердили ранние исследования, которые показали, что сахарин не метаболизируется, и пришли к выводу, что сахарин не действует в качестве классического электрофильного канцерогена. Отсутствие метаболизма, а также доказательства возникновения опухолей только у самцов во втором поколении при воздействии высоких доз являются причиной многих вопросов, касающихся сахарина. Это отражено также в решении JECFA в 1980 г. продлить срок действия временного ДСП сахарина на уровне от 0 до 2,5 мг на 1 кг, пока на грызунах проводятся исследования канцерогенности сахарина, включая механизм возникновения опухолей при воздействии высоких доз.

Проблемы канцерогенности сахарина привели, вероятно, к самым крупным исследованиям, которые когда-либо проводились на животных: исследованию реакции на дозу сахарина и воздействия *in utero* на крысах. Это исследование [43, 44], проводимое на 2500 самцах крыс с шестью различными уровнями скармливания сахарина от 1 до 7,5 %, ставило своей целью определение реакции на дозу со стороны мочевого пузыря и других токсических эффектов, получение данных для оценки риска, определение роли воздействия *in utero* и роли повышенного количества натрия, а также способности сахарина вызывать опухоли мочевого пузыря.

Кроме исследования на животных, противоречия относительно сахарина привели к самому крупному эпидемиологическому исследованию, которое когда-либо проводилось ранее. Большинство обзоров значительного количества эпидемиологических данных, относящихся к потреблению сахарина, проведенных Управлением технологической оценки [31], FDA [45] и Американским советом по науке и здравоохранению [39], показали полное отсутствие связи между потреблением сахарина и раком мочевого пузыря у человека, но одновременно было указано на недостатки существующих исследований. В результате объединенная рабочая группа по сахарину (из ученых На-

ционального ракового института и FDA) осуществила крупное эпидемиологическое исследование, охватывающее примерно 3000 случаев и 6000 контрольных случаев. Исследование проводилось в пяти штатах: Нью-Джерси, Коннектикут, Айова, Нью-Мексико и Ута, а также в четырех городских районах: Детройте, Сан-Франциско (Окленд), Новом Орлеане и Атланте.

Предварительный отчет по исследованию, проведенному Национальным раковым институтом [46], показал отсутствие различий между риском возникновения рака мочевого пузыря у лиц, потребляющих и не потребляющих искусственные подслащивающие вещества (сахарин, цикламат или их смеси). В популяции такое отсутствие связи было обнаружено отдельно для мужчин и женщин. Анализ подгрупп не выявил статистически достоверного различия в относительном риске при длительном потреблении искусственных подслащивающих веществ или при максимальной частоте суточного потребления. Два следующих исследования [47, 48] также не выявили повышенного риска потребления искусственных подслащивающих веществ. Несмотря на отсутствие ассоциации в этих исследованиях, никакое исследование не может «доказать», что сахарин (или любое другое вещество) свободен от риска.

Аспартам. Аспартам — первое неуглеводное питательное подслащивающее вещество, полученное промышленным способом, — был одобрен FDA в 1974 г. для подачи к столу и в качестве компонента сухих смесей [49]. Последующая проверка экспериментальных данных разрешила вопрос об их достоверности, но возражения по безопасности (вероятность того, что аспартам в одиночку или в смеси с глутаматом способствует умственной отсталости, повреждению мозга или вызывает нежелательные воздействия на нейроэндокринную систему) еще должны быть разрешены. Привлекательность аспартама заключается в его сладости (примерно в 200 раз слаще сахара). Он содержит 4 кал/г, но его сладость приводит в большинстве случаев к незначительному увеличению калоража. Аспартам состоит из двух аминокислот, а именно, L-аспарагиновой кислоты и L-фенилаланина.

Высокие температуры, которые применяются при приготовлении продуктов (например, при выпечке или жарении), приводят к разложению аспартама на составляющие его аминокислоты и дикетопиперазин (продукт распада). Такое разложение, приводящее к потере сладости, происходит также в жидкостях и кислых продуктах, что несколько ограничивает использование аспартама.

Канадское управление здравоохранения (НРВ) высказало свое намерение рекомендовать министру здравоохранения и быта одобрить аспартам для использования в столовых подслащивающих веществах, смесях напитков, кашах, десертах и смесях для украшения кондитерских изделий, для добавления

в жевательную резинку и безалкогольные напитки [50]. Ученые НРВ учитывая возможность повреждения мозга, приняли во внимание поражения гипоталамуса у новорожденных крыс и отсутствие таких поражений у новорожденных обезьян. Они пришли к выводу, что «аспартам характеризуется ограниченным токсикологическим значением». НРВ требует, чтобы на этикетках пищевых продуктов специально указывалось наличие аспартама для лиц, страдающих фенилкетонурией (врожденным нарушением метаболизма) и вынужденных ограничивать прием фенилаланина из всех источников. JECFA установил в 1980 г. ДСП 40 мг на 1 кг массы тела.

Полиолы. Многоатомные спирты (полиолы) — ксилит, маннит и сорбит — также представляют интерес в категории подслащивающих веществ. Ксилит широко распространен в растительном мире и находит промышленное применение в различных странах. Ограниченные клинические испытания показали возможность использования ксилита в диетическом лечении диабета, а другие исследования указывают на уменьшение количества случаев и тяжести кариеса зубов, если ксилит используется в диете вместо сахарозы [51]. Ксилит официально регулируется [26] в качестве подслащивающего вещества в пищевых продуктах специальных диет, но в США используется главным образом в жевательной резинке. Предполагаемые изменения в использовании ксилита и продолжающиеся исследования в США, проводимые на людях, были прекращены после опубликования отчета исследовательского центра Хантингдона [52]. В отчете указывалось на повышенное распространение гиперплазии, метаплазии и неоплазии переходного эпителия мочевого пузыря у самцов крыс, которым скармливали 20 и 10 % ксилита в диете. Результаты при скармливании на уровне 2 % были отрицательными. Последствия скармливания 10 и 20 % в каждом случае ассоциировались с появлением макроскопически наблюдаемых камней. Эти результаты демонстрируют одно из многих затруднений, связанных с определением канцерогена, а именно, что должно быть отнесено за счет эффектов, наблюдающихся только при очень высоком уровне скармливания, в особенности при наличии промежуточного эффекта (например, макроскопических камней)?

Маннит (шестиатомный спирт) в промышленности вырабатывается путем восстановления или гидрирования растворов глюкозы или фруктозы. Этот процесс происходит естественным путем в растениях и в животной ткани. Маннит используется в качестве компонента рецептуры лекарственных препаратов и пищевых продуктов. В 1975 г. суточное потребление маннита на душу населения составляло от 20 до 30 мг [53]. Его использование в пищевых продуктах, например в конфетах, жевательной резинке, кондитерских изделиях, джемах и желе ограничивается его слабительным действием при приеме на уровне

20 г и более. Он почти вдвое менее сладкий, чем сахароза.

Маннит был отнесен с самого начала к категории GRAS. Затем в 1972 г. FASEB — SCOGS вновь положительно оценили это вещество. FDA предложило в 1973 г. подтвердить его статус GRAS. Впоследствии ассоциация маннита с доброкачественными опухолями тимуса у самок крыс штамма Wistar привела к его признанию в качестве временной пищевой добавки, требующей дополнительных исследований [26]. Дальнейшие исследования скормливания маннита в течение всей жизни показали отсутствие влияния на тимус самок крыс штаммов Wistar, Fisher и Sprague — Dawley [54]. В отчете FASEB — SCOGS в 1979 г. говорится, что маннит не является ни мутагенным, ни тератогенным, ни канцерогенным веществом [53].

Несколько исследований, проведенных на крысах, было посвящено изучению связи маннита с кариесом зубов. Признавая трудности проведения такого исследования на крысах, Аллисон [53] пришел к выводу, что маннит, вероятно, в меньшей степени вызывает кариес, чем глюкоза, декстрины или сахароза.

Показано, что маннит абсорбируется и метаболизируется в организме человека [55]. Он, очевидно, метаболизируется в печени и повышает содержание глюкозы в крови, но процесс и глубина метаболизма полностью не выяснены.

Сорбит (шестиатомный спирт) отличается от маннита в основном вращением плоскости поляризации света. В промышленности его производят каталитическим восстановлением глюкозы. Он находится в натуральном виде в ряде фруктов и ягод, а также в сочетании с другими полиолами в животных тканях [56].

Сорбит используется в разнообразных пищевых продуктах, включая конфеты, жевательную резинку, десерты и напитки. Его потребление оценивается различно; в 1970 г. оно составляло ежедневно в среднем 79 мг на душу населения [57]. Как и маннит, сорбит вдвое менее сладок, чем сахароза [58], и обладает слабительным действием на взрослых при приеме на уровне 50 г.

Статус сорбита как GRAS был пересмотрен FASEB — SCOGS в 1972 г. и повторно подтвержден при современном предполагаемом уровне потребления.

Длительные исследования по скормливанию сорбита проводились в ограниченном количестве, но отрицательные последствия обнаружены не были. Исследования тератогенности и мутагенности также были в основном отрицательными [57]. Метаболизм сорбита глубоко изучал Ферстер [59], Томас и др. [60]. Известно, что сорбит абсорбируется и быстро метаболизируется у человека обычным гликолитическим путем. Сорбит абсорбируется из пищеварительного тракта медленнее и в мень-

шей степени, чем сахароза, и вызывает меньший пик гипергликемии после еды. Однако его потребление в качестве заменителя сахарозы больными диабетом ограничивается меньшей степенью сладости и слабительным действием [57].

Фруктоза. Все больше внимания уделяется в последние годы моносахариду фруктозе. Фруктоза, которую называют также левулозой, или фруктовым сахаром, широко распространена в природе в сладких фруктах, ягодах и меде. Она встречается в комбинации с глюкозой в виде половины молекулы дисахарида сахарозы [61, 62]. Современное внимание к фруктозе основано на популярности фруктозы среди сторонников здоровой пищи и растущей доступности кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы.

Промышленное производство фруктозы стало возможным в 1970 г. с развитием процесса гидролиза сахарозы на глюкозу и фруктозу с разделением компонентов. Фруктоза кристаллизуется также из водных растворов гидролизованной сахарозы [62] и стоит дороже столового сахара. Тем не менее она получает все большее распространение, так как является натуральным подслащивающим веществом и относительно слаще сахарозы, а также меньше способствует кариесу зубов. Фруктоза характеризуется также другими диетическими достоинствами. Популярность фруктозы частично исходит из «знаменитой 14-суточной фруктозной диеты» [63].

По данным Мошковица [58], фруктоза примерно на 8—70 % слаще сахарозы, но ощущение сладости зависит от pH, температуры, концентрации и различается в зависимости от продукта. Утверждения о том, что энергетическая ценность фруктозы меньше, чем энергетическая ценность сахарозы, часто преувеличены, и такая замена может дать только незначительные преимущества [62].

Фруктоза поглощается из желудочно-кишечного тракта в основном в неизмененном виде [64]. Утверждается, что фруктоза отличается питательными достоинствами для больных диабетом и для не болеющих диабетом из-за более медленного всасывания, чем глюкоза, и меньшего повышения содержания сахара в крови, чем при усвоении сахарозы или глюкозы. Однако такие утверждения все еще являются предметом противоречий, а Кимура и Карр [62] предостерегают от потребления фруктозы больными диабетом помимо других источников энергии. В своем исследовании фруктозы Кимура и Карр [62] пришли к заключению, что фруктоза хорошо переносится здоровыми людьми, но замена сахарозы фруктозой не изменяет в значительной степени заболеваемость кариесом зубов, а замена глюкозы фруктозой ни при одной болезни не создает клинических преимуществ.

В последние годы кукурузная патока с высоким содержанием фруктозы (HFCS), вырабатываемая ферментативной изо-

меризацией гидролизатов кукурузного крахмала, получает все большее распространение. Стоимость и сладость HFCS конкурируют с сахаром в пищевых продуктах, в которые можно добавлять жидкие подслащивающие вещества. Наблюдается возросшее потребление кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы с 0,5 кг на душу населения в 1970 г. (примерно 0,5 % общего количества энергетически ценных подслащивающих веществ) до 6,8 кг в 1979 г. (примерно 12 % общего количества энергетически ценных подслащивающих веществ) [65]. Эти кукурузные подслащивающие вещества нормально содержат 42 или 55 % фруктозы (остальная часть состоит в основном из глюкозы). Выпускается также HFCS с 90 % фруктозы. В производстве ее используют под названием «натурального подслащивающего вещества». Если рост потребления вещества сохранится, то к концу следующего десятилетия кукурузные подслащивающие вещества (в основном HFCS) составят в нашем рационе почти половину энергетически ценных подслащивающих веществ. Хотя очевидных проблем, связанных с безопасностью потребления этих подслащивающих общепринятых безопасных веществ, нет (нет также и очевидных преимуществ), однако, если потребление фруктозы увеличится в будущем в значительной степени, возникнет необходимость в новом исследовании этого вещества.

Кофеин

Кофеин — это одно из наиболее интересных GRAS веществ, которое привлекает большое внимание. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) — это одно из производных ксантина, которое встречается в естественном виде в кофейных зернах, листьях чая, орехах кола, бобах какао и матэ, а также, следовательно, в напитках из них. Он приводится в Своде федеральных правил [26] в качестве пищевого GRAS вещества многоцелевого назначения и является основным ингредиентом в напитках типа кола, как указано в стандарте на содовую воду.

Кофеин изучается с момента его выделения в лабораторных условиях в 1820 г. [66]. Его статус ингредиента напитков типа кола был определен и изложен в 1978 г. [67]. SCOGS сделал следующий вывод: «Хотя в имеющейся информации нет сообщений о том, что кофеин представляет опасность для населения при потреблении в напитках типа кола на современном уровне и при современной технологии, существует неопределенность, требующая дополнительных исследований».

Внимание к кофеину сосредоточено в основном на вопросе о врожденных дефектах. Группы активистов потребовали, чтобы FDA ограничило статус GRAS и потребление кофеина; а также поместило на этикетках для кофе и чая предупреждение об их потреблении беременными женщинами. SCOGS рассмотрел этот вопрос и пришел к тому выводу, что «многие

опыты на животных показали, что тератогенный эффект кофенна отсутствует при дозах до 50 мг на 1 кг массы тела. При дозах до 75 мг на 1 кг массы тела тератогенные эффекты не выражены и не проявляются постоянно».

Такие дозы у животных не вызывают большого беспокойства, так как даже прямая экстраполяция на людей показывает высокий запас безопасности. Например, 75 мг на 1 кг соответствует более 200 напиткам типа кола для женщины средней массы. Пожалуй, более успокаивающим является тот факт, что SCOGS отмечает отсутствие любой связи между приемом кофенна и аномалиями у потомства при ретроспективном исследовании более 14 000 матерей [67].

Тератология кофенна у животных дает наглядный пример трудностей, существующих при оценке безопасности питания. Например, существует научное противоречие относительно интерпретации эффектов у животных, связанных с большими дозами, введенными через зонд. Кроме того, существуют сомнения по поводу того, насколько крыса или любое другое животное может быть моделью для определения последствий у человека. Гараттини [68] подчеркнул ряд значительных различий между метаболизмом кофенна у крыс и людей, включая тот факт, что параксантин, основной метаболит у человека, не обнаруживается у крыс, а теофиллин и теобромин, основные метаболиты у крыс, представляют только небольшое количество метаболитов у человека.

Глубокое исследование кофенна [67], несомненно, постепенно осветит научную картину этого важного GRAS вещества и, вероятно, будет способствовать разрешению общей проблемы оценки безопасности питания.

КОСВЕННЫЕ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Очень большой класс косвенных пищевых добавок технически включает не только добавки, которые появляются при переходе веществ из упаковки продукта, но и добавки, появляющиеся при поверхностном контакте продуктов, и те добавки, которые используют как технологические вещества. С юридической точки зрения, как и в случае с прямыми добавками, существуют косвенные добавки, которые классифицируются на пищевые добавки, GRAS вещества и на вещества, одобренные до 1958 г. Определение, оценка безопасности и, следовательно, контроль для большинства технологических веществ более прямолнейны, чем для многих компонентов упаковки. Это происходит потому, что технологические вещества — это обычно разрозненные вещества, которые применяются в определенном заданном количестве и в довольно специфичных случаях. Характеристики же перехода данного пластмассового упаковочного материала, например, могут зависеть от основной

комбинации используемых мономеров, типа и степени полимеризации, молекулярной массы и пространственной ориентации, используемых пластификаторов, наполнителей и красителей, способа наполнения контейнера, размера контейнера или количества упаковочного материала, и, наконец, типа пищевого продукта, условий его обработки, перевозки и хранения.

Технологические вещества

Среди пищевых технологических веществ находятся те, которые определены FDA в качестве «вторичных прямых пищевых добавок, разрешенных к потреблению человеком». Они делятся на четыре основные категории: полимерные вещества для обработки продуктов; ферментные препараты и микроорганизмы; растворители, смазки, разбавляющие агенты и соответствующие вещества; добавки специального назначения.

Технологические вещества включают несколько широко известных добавок, но большей частью они знакомы только специалистам-технологам. Например, существуют специальные смолы, которые используются как флокулянты для осветления сиропа из сахарного тростника и свеклы, а также ионообменные мембраны для регулирования отношения концентрации лимонной кислоты к количеству твердых веществ в соке грейпфрута. Более широкое распространение получили ионообменные смолы, служащие для очистки воды и различных продуктов. Некоторые ферменты и микроорганизмы применяют при обработке двустворчатых моллюсков и креветок, а также в производстве лимонной кислоты, уксуса, спирта-ректификата, декстрозы, сахарозы и сыра.

Среди разрешенных растворителей и других родственных веществ находятся такие распространенные соединения, как ацетон, изопропиловый и метиловый спирты. Кроме обычного своего назначения этот класс добавок служит также для экстракции специй и растворимых вкусовых веществ. Одно из этих соединений, хлористый метилен, является основным веществом для экстракции кофеина из зеленых зерен кофе при приготовлении кофе без кофеина. Хлористый метилен заменил трихлорэтилен (ТХЭ) в качестве основного вещества для экстракции кофеина, когда возникли предположения о канцерогенности ТХЭ для животных. Утверждают, что кофе без кофеина не имеет отрицательных эффектов. Однако следы ТХЭ могут присутствовать в кофе без кофеина (допуск равен 10 частям на миллион для быстрорастворимого кофе без кофеина). В связи с этим прекратилось его применение в промышленности, и FDA предложило запретить ТХЭ. Трихлорэтилен — это еще один пример реалистического подхода к проблеме контроля следовых остатков в пищевых продуктах.

Безопасное использование веществ этой категории обуславливается разрешением на технологическое применение и коли-

чество этих веществ в каждом случае и установлением предела содержания остатков в продукте или на нем. Конечно, пункт Делани касается косвенных добавок этой категории. Поэтому в соответствии с политикой FDA не разрешается использование добавок этого типа в виде компонентов пищевых продуктов, если они связаны с возникновением рака у животных.

Компоненты упаковки

Самым большим и сложным набором добавок являются добавки, которые связаны с контейнерами и упаковкой для пищевых продуктов. В самом деле, проблема упаковки пищевых продуктов стала настолько сложной, что возникла отдельная промышленность по ее производству, а вместе с ней — специализированная техническая отрасль — упаковочная техника. Сложность этой проблемы иллюстрируется общими требованиями, которые предъявляются к упаковке, а именно: нетоксичность; совместимость с определенными продуктами; гигиеничность; сохранение влаго- и жирсодержания; сохранение газовых компонентов и запаха; светозащита; стойкость к ударам и грубому обращению; прозрачность; стойкость к сжатию; легкость открывания; доступность к продукту; способность повторно закрываться; ограничения размера, массы и формы; внешний вид и способность нести печатную информацию; стоимость; соображения охраны окружающей среды, например, легкость уничтожения и биологического разложения; особые характеристики [61].

Масштаб и сложность проблем безопасности питания, связанных с компонентами упаковок, видны при анализе раздела 175 Свода федеральных правил. В разделе перечислено несколько сот веществ, которые можно использовать в качестве компонентов склеивающих веществ и покрытий при упаковке пищевых продуктов. Если эти вещества не изолированы от контакта с продуктом функциональным барьером, они попадают под ограничения на основании их токсикологических и миграционных характеристик. И снова, за исключением GRAS и ранее одобренных веществ, эти косвенные добавки попадают под действие поправки Делани.

Нецелесообразно обсуждать отдельные вещества этой большой категории добавок, но необходимо сделать некоторые общие замечания о компонентах склеивающих веществ. Склеивающие вещества использовали при внедрении новой технологии упаковки в гибкие пакеты. Уменьшение массы и трудовых затрат, а также легкость с технологической точки зрения при использовании гибкой фольги и слоистой пленки привели к широкому распространению гибких контейнеров для упаковки приправ и других продуктов подобного типа. Разработка гибких пакетов для продуктов, требующих стерильной обра-

ботки, привела к еще большему распространению новых видов упаковки. Однако возникла задержка из-за возможности контакта склеивающего компонента с упакованным продуктом и опасений относительно безопасности этого компонента. Например, Национальный раковый институт пришел к заключению, что 2,4-дихлорбензоил — канцерогенен для крыс и мышей. Это вещество могло возникнуть из диизоцианата толуола, который является компонентом склеивающих веществ, используемых в некоторых гибких пакетах [69].

Тремя другими очень большими классами косвенных добавок являются компоненты из бумаги и картона, полимеры, препараты — адъюванты, вспомогательные вещества и дезинфицирующие средства. Эти вещества очень отличаются по своим химическим и техническим характеристикам, но они одинаково разделяют проблему пищевой безопасности, касающуюся всех косвенных добавок.

Широкое использование косвенных добавок, известное только специалистам по упаковке и технологам пищевой промышленности, вероятно, не вызывает беспокойства с точки зрения токсикологии. Однако поливинилхлорид (ПВХ) и полимеры акрилонитрила в материалах, контактирующих с пищевыми продуктами, привлекли большое профессиональное и общественное внимание. В 1973 г. было обнаружено, что остаточный мономер — хлорвинил может проникать в продукт из ПВХ упаковочного материала [70]. Ранее предполагалось, что содержание остаточного мономера снижалось до незначительного уровня при обработке ПВХ-смолы и изготовлении упаковочного материала. Достижения аналитической химии привели к возникновению новой проблемы. Острое токсическое действие хлорвинила было известно еще в 30-годах, но в 1974 г. в исследованиях Малтона и Лефемина [71] была установлена связь возникновения гемангиосарком с вдыханием животными хлорвинила при его содержании 250 частей на миллион. В последующих исследованиях гемангиосаркома возникала при 50 частях на миллион. Обширная библиография по токсичности хлорвинила дана Франком и Карлином [67]. Эти результаты привели к исключению ПВХ-контейнера для упаковки алкогольных напитков, и были введены ограничения на использование жестких и полужестких ПВХ-упаковочных материалов. Применение хлорвинила в качестве пропеллента в аэрозолях для волос и в других продуктах также было запрещено и были введены ограничения на его воздействие в профессиональных условиях.

Углубление аналитических возможностей привело к ограничению использования акрилонитрила и его сополимеров. В 1976 г. FDA установило временные ограничения на экстракцию акрилонитрила из пищевых растворителей до 0,3 части на миллион и обусловило дальнейшее использование сополи-

меров
ными
году
разре
тейнер
ции
милли
жений
нитри
13 мес

Доб
тикует
росу о
ются то
учены
В связи
сителей
и указы
филл в
кукуруз
Исп
внимани
время с
бавкам

След
пищевы
FFD&C
бавляю
красите
готовите
использо
чтобы б
контроле
тиях, ес
разовани
чается в
партии
партия,
чает разр
рынке ко
ный стат
испытани

меров акрилонитрила в пищевой промышленности дополнительными токсикологическими исследованиями [73]. В следующем году FDA приостановило действие временных ограничений, разрешавших использование сополимеров акрилонитрила в контейнерах для напитков, и предложило снизить предел экстракции в случаях другого их применения от 0,3 до 0,05 части на миллион [74, 75]. Акт 1977 г. был вызван обнаружением поражений мозга у крыс, наблюдаемых при содержании акрилонитрила 300 и 100 частей на миллион в питьевой воде после 13 мес в течение двухлетнего исследования [76].

КРАСИТЕЛИ

Добавление красителей в пищевые продукты, вероятно, критикуется больше, чем любой другой момент, относящийся к вопросу о добавках. Критики заявляют, что красители используются только для косметических целей, так как потребители приучены к тому, что у продукта привлекательный внешний вид. В связи с этим, мол, необходимо прекратить применение красителей. Другие заявляют, что «мы пробуем на вкус глазами», и указывают на такие натуральные цвета, как зеленый (хлорофилл в салате и горошке), оранжевый (каротин в моркови и кукурузе), фиолетовый (антоцианы в винограде и чернике).

Использование красителей в пищевых продуктах привлекает внимание мировой общественности, и, например, в последнее время они тщательно исследованы Комитетом по пищевым добавкам и загрязнениям Великобритании [77].

Юридические требования к красителям

Следуя концепциям, содержащимся в поправке относительно пищевых добавок, конгресс в 1960 г. принял поправки к FFD&C Act, относящиеся к красителям. Поправки 1960 г. избавляют FDA от необходимости доказывать небезопасность красителя для наложения на него запрета при условии, что изготовитель докажет безопасность красителя при предлагаемом использовании. В новом законе имеется также требование того, чтобы безопасные условия использования были установлены контролем и чтобы все красители были апробированы в партиях, если они не исключены министром здравоохранения, образования и социального обеспечения. Апробирование заключается в испытании FDA образца из каждой производственной партии на соответствие химической характеристике. Любая партия, которая не соответствует характеристикам, не получает разрешения на использование. Красители, используемые на рынке ко времени принятия нового закона, получили временный статус до завершения аналитических и токсикологических испытаний для принятия окончательного решения.

Красители используются не только в пищевых продуктах, но и в лекарственных препаратах и косметических средствах. Поправки 1960 г. предусматривали отдельное перечисление случаев безопасного использования красителей. Например, данный краситель можно применять для наружного лекарственного препарата, но нельзя использовать в пищевых продуктах или в лекарственных препаратах, принимаемых внутрь.

Красители официально обозначаются как «подлежащие апробированию» (синтетические красители, которые должны быть апробированы в партиях) или «не подлежащие апробированию» (большинство «природных» красителей, которые могут быть использованы без апробирования в партиях).

В FFD&C Act термин «краситель» означает материал, который является красителем, пигментом или другим веществом, изготовленным в процессе синтеза или экстракции, выделенный или произведенный другим способом с промежуточным или окончательным изменением строения или без него из растительного, животного, минерального или другого источника. Кроме того, красителем называется материал, способный вызывать окрашивание при добавлении или использовании в пищевом продукте, лекарственном препарате или косметическом средстве, в организме человека или любой его части (в отдельности или при реакции с другими веществами).

Под термином «цвет» подразумевается черный, белый и промежуточные серые цвета.

Однако под определением «краситель» не следует понимать материал, относящийся к пестицидам, питательным веществам или другим сельскохозяйственным химикатам, вносимым в почву из-за их способности прямо и косвенно действовать на рост и другие физиологические процессы в сельскохозяйственных растениях с последующим изменением цвета до или после уборки урожая.

Апробированные красители

В США имеется несколько синтетических красителей, которые одобрены для использования в пищевых продуктах. Только шесть синтетических красителей получили «постоянное» одобрение для использования в пищевых продуктах (см. ниже) [26].

Наименование	Использование
Голубой № 1 (бриллиантовый голубой)	Общее, включая диетические добавки
Оранжевый В	Оболочка поверхности сосисок и колбас, до 150 частей на миллион
Цитрусовый красный № 2	Кожура апельсинов, не предназначенных для переработки, до 2 частей на миллион в цельном апельсине
Красный № 3 (эритрозин)	Общее, включая диетические добавки
Красный № 40 (аллюра красный АС)	То же
Желтый № 5 (тартразин)	

Оранжевый В
безопасности
ложилось прек
из-за обнару
мин) в некото
телей [79]. И с
показали при
грязнения. Ор
β-нафтиламин
гарантировать
ственный изго
производство.
Цитрусовый
ния кожуры а
переработки. В
питаниям, тре
Заказ № 2053

В федеральном регистре от 23 сентября 1976 г. [78] FDA перечисляет все красители, которые получили временный статус для использования в пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах. Подчеркивается, что три красителя, а именно голубой № 1, красный № 3 и желтый № 5, одобренные для использования в пищевых продуктах и лекарственных препаратах, принимаемых внутрь, имеют только временный статус для использования в косметических средствах. Для продления временного статуса этих трех красителей требуются длительные токсикологические исследования. Отмечая, что данные по безопасности этих и некоторых других красителей не отвечают современным научным стандартам, FDA заявляет, что если не будут проведены в настоящее время новые исследования токсичности, то они, вероятно, потребуются в будущем для продления одобрения их использования в пищевых продуктах и лекарственных препаратах. Подчеркивается, что существующие данные не вызывают беспокойства относительно безопасности этих красителей. Однако, как и в случае с другими добавками, указывается на необходимость получения токсикологических данных, удовлетворяющих современным стандартам.

Для проблемы безопасности красителей полезно кратко рассмотреть каждый из шести постоянно разрешенных синтетических красителей. Как указывалось, голубой № 1 одобрен для использования во всех пищевых продуктах, но только временно разрешен для использования в косметических средствах до 31 января 1981 г. FDA потребовало, чтобы до этого срока было проведено исследование длительного потребления (в двух поколениях крыс и мышей) с удовлетворительными результатами. Результаты исследования длительного потребления дадут современную оценку безопасности красителя голубой № 1 в пищевых продуктах, а также в косметических средствах.

Оранжевый В представляет интересный пример контроля безопасности питания в настоящее время. В 1978 г. FDA предложило прекратить использование красителя оранжевый В из-за обнаружения микроколичеств загрязнения (β -нафтиламин) в некоторых партиях промежуточного и конечного красителей [79]. И снова серьезные достижения аналитической химии показали присутствие ранее не предполагавшегося микрозагрязнения. Оранжевый В мог быть произведен при содержании β -нафтиламина менее 1 части на миллиард, однако невозможно гарантировать абсолютное отсутствие этого загрязнения. Единственный изготовитель этого вещества в США прекратил его производство.

Цитрусовый красный № 2 одобрен только для окрашивания кожуры апельсинов, не предназначенных для дальнейшей переработки. В связи с этим этот краситель не подлежит испытаниям, требуемым для других красителей, имеющих ста-

тус временного использования. Однако, как и в случаях с другими красителями, цитрусовый красный № 2 подлежит проверке на безопасность во время периодического испытания пищевых добавок, проводимого FDA.

Краситель красный № 3 также имеет временный статус для использования в косметических средствах, и для окончательного одобрения требуются исследования длительного потребления на мышах и крысах, а также исследование размножения крыс в нескольких поколениях. Исследуется также биологическая роль фракции йода в молекуле красителя красный № 3. Клинические исследования на людях проводились для определения роли красителя красный № 3 в общем высоком приеме йода.

В результате исследования длительного потребления мышами красителя красный № 40 для получения его одобрения в Канаде возникли вопросы, касающиеся возможного ускорения развития лимфомы. В Канаде разрешается использование красного № 2, но не разрешается применять красный № 40. В США противоположное положение. Второе и более серьезное исследование на мышах, проведенное объединенной правительственной рабочей группой, показало, что красный № 40 не вызывает увеличения заболеваемости лимфомой и не ускоряет ее развития [80].

Желтый № 5 также имеет временное разрешение на использование в косметических средствах и FDA потребовало проведения дополнительных исследований на мышах и крысах. Неблагоприятные последствия хронического воздействия пока не ассоциируются с красителем желтый № 5, однако этот краситель связан с аллергическими реакциями у некоторых лиц. FDA издало в связи с этим указания относительно того, чтобы пищевые продукты и лекарственные препараты, содержащие краситель желтый № 5, имели этикетку с указанием на его присутствие [81].

Наименование	Использование
Синий № 2 (индиго)	Общее пищевое То же
Зеленый № 3 (прочный зеленый)	
Желтый № 6 (желтый закат солнца)	

Выше приведены еще три синтетических красителя, имеющие только временное одобрение для использования в пищевых продуктах до 31 января 1981 г. и требующие исследований длительного потребления [26].

Неапробированные красители

В отличие от апробированных синтетических красителей красители, не подлежащие апробированию, не вызывали до сих пор особого беспокойства. Причиной этого, несомненно, является распространенное мнение о том, что «натуральное — это

хорошо. С
ропе ма
кач и крас
же, как и
FDA по
около 25 кр

Мука из сухих
Экстракт аннат
Обезвоженная
свекла)
β-апо-8'-каротен
β-каротин
Жареная, част
ренная мука хл
Морковное мас
Экстракт кошер
Масло кукуруз
Экстракционное
прики
Рибофлавин

Эти крас
пытки точно
речислены п
получаются
обработки, н
(в некоторы
Интересн
ния. В пра
центрирован
голя из водн
cus costa (С
которые обит
Америке и М
насекомые, в
шую красну
образом из ка
Некоторые
в США, был
Комитетом п
тании. Научн
единенный к
ВОЗ также
тетических к
будут снова
дующей пери
Обследов
веденное

хорошо». Однако современная система контроля в США и Европе начинает концентрировать внимание на пищевых добавках и красителях, получаемых из природных источников так же, как и из синтетических.

FDA перечисляет в разделе 73 Свода федеральных правил около 25 красителей, не подлежащих апробированию:

Мука из сухих водорослей	Глюконат железа (III)
Экстракт аннато	Экстракт кожуры винограда
Обезвоженная свекла (порошковая свекла)	Синтетический оксид железа
β -апо-8'-каротенал	Фруктовый сок
β -каротин	Овощной сок
Жареная, частично обезжиренная, вареная мука хлопковых семян	Паприка
Морковное масло	Кантаксантин
Экстракт кошениля, кармин	Жженный сахар
Масло кукурузного эндосперма	Шафран
Экстракционное эфирное масло паприки	Мука и экстракт календулы
Рибофлавин	Оксид титана (IV)
	Куркума
	Экстракционное эфирное масло куркумы

Эти красители не апробируются из-за непрактичности попытки точно определить их химический состав. В списке перечислены натуральные и синтетические источники. Красители получают с помощью химической экстракции, термической обработки, вымачивания, сушки натуральных материалов или (в некоторых случаях) путем синтеза.

Интересным примером красителя является экстракт кошениля. В правилах FDA он определен следующим образом: концентрированный раствор, получаемый после удаления алкоголя из водно-спиртового экстракта кошениля [*Dactylopius coccus costa* (*Coccus cactil*)]. *Dactylopius coccus* — это червецы, которые обитают в основном на Канарских островах, в Южной Америке и Мексике. Питаются они кактусами опунциями. Эти насекомые, в особенности самки, содержат в своем теле блестящую красную жидкость, которая химически состоит главным образом из карминовой кислоты.

Некоторые красители, которые не подлежат апробации в США, были подвергнуты недавно проверке на безопасность Комитетом по пищевым добавкам и загрязнениям Великобритании. Научный комитет по пищевым продуктам ЕЭС и Объединенный комитет экспертов по пищевым добавкам ФАО и ВОЗ также концентрируют свое внимание на этих и на синтетических красителях. Все красители, одобренные в США, будут снова проверены с точки зрения их безопасности в следующей периодической программе проверки FDA.

Обследование пищевых красителей в Великобритании, проведенное по методу, аналогичному методу обследования GRAS

веществ, привело к классификации некоторых красителей в качестве приемлемых, не требующих дополнительной информации и проведения нового обследования. Среди этих красителей было несколько видов жженого сахара, но не из-за их безопасности, а, скорее, в связи с их широким распространением и большим их разнообразием.

Жженный сахар требует специального упоминания, так как это, вероятно, самый широко используемый пищевой краситель [26]. FASEB/SCOGS подтвердили GRAS характер жженого сахара в своем отчете за 1973 г. [82]. Правила FDA определяют жженный сахар как «темно-коричневую жидкость или твердый материал, получаемые в результате тщательно контролируемой тепловой обработки следующих пищевых углеводов: декстрозы, инвертного сахара, лактозы, мальтозной патоки, мелассы, гидролизатов крахмала и их фракций, сахарозы». Эти правила определяют также пищевые кислоты, щелочи и соли, которые могут быть использованы в процессе карамелизации.

Карамельные красители применяют в различных пищевых продуктах, по крайней мере, 100 лет, причем используются различные типы красителей для получения той или иной окраски, а также для удовлетворения требований совместимости с тем или иным продуктом. Они известны под названиями «карамель из жженого сахара», «карамель для пивоварения, печения или кондитерских изделий». Международная техническая ассоциация карамели формально делит промышленные карамели на четыре класса: карамельный краситель (простой), известный также как спиртовая карамель, карамельный краситель (каустический сульфит), карамельный краситель (аммиачный процесс), известный также как пивная карамель, и карамельный краситель (сульфитаммиачный процесс), известный также как карамель для безалкогольных напитков. Эти классы отличаются в основном реагентами (веществами, способствующими карамелизации) и профилями времени и температуры.

Исследования токсичности карамелей, проведенные в течение последних 20 лет на различных видах грызунов и других животных, указывают на безопасность этих красителей. Беспокойство было выражено в 1977 г. Объединенным комитетом экспертов по пищевым добавкам по поводу небольшого, но важного снижения количества лейкоцитов при исследовании карамели для аммиачного процесса (это явление не наблюдалось с другими типами карамели). В этих исследованиях использовался корм для крыс, который, как показали последующие анализы, содержал 2,3 части на миллион пиридоксина по сравнению с рекомендуемым уровнем 7,5 части на миллион. Добавление в корм 10 частей на миллион пиридоксина не вызывало гематологических изменений у крыс, которым скармливали 8 % карамели для аммиачного процесса [83].

Кроме исследований по содержанию антипиридоксинового фактора в карамели (аммиачного процесса), в настоящее время проводятся исследования токсичности кратковременного воздействия и планируются исследования длительного потребления. Исследования проводятся также по разработке химических спецификаций отдельных классов и типов карамельных красителей [84]. Правила FDA разрешают использовать карамельные красители только в пищевых продуктах, подвергаемых хорошей технологической обработке.

Большое внимание, уделяемое красителям, подтверждается не только тем, что было сказано выше, но и тем, что в последние годы был наложен запрет на использование ряда красителей. Запрещенными красителями являются следующие:

Сажа	Оранжевый № 1
Красный № 1	Фиолетовый № 1
Красный № 2	Желтый № 2
Красный № 4	Желтый № 3
Зеленый № 2	

Тщательное исследование пищевых красителей продолжается и, как отмечалось ранее, приобретает международный характер. Проводимые в США широкие исследования красителей, имеющих временный статус, и исследование безопасности всех красителей при проведении периодических обследований FDA позволяет впервые осуществить оценку всех стандартов на пищевые красители.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Лекарственные препараты, вводимые животным, — это один из самых уникальных и сложных вопросов, касающихся пищевых добавок. Существует «биологический фильтр» (животное) между веществом, добавляемым в корм или вводимым непосредственно животному, и остатками этого вещества в пищевых продуктах (мясе, молоке и яйцах). В зависимости от соединения, вида животных, способа, количества и времени введения соединения в продуктах могут появляться различные вещества. Эти остатки могут включать не только первичное соединение, но и некоторые его метаболиты, вырабатываемые «биологическим фильтром» [85].

При оценке лекарственного препарата для животного основными критериями являются его эффективность при данном применении, безопасность для животного и человека, а также безопасность остатков, содержащихся в продуктах [86]. При оценке безопасности лекарственных препаратов для животных необходимо получить ответы на следующие вопросы: Какие

остатки имеются в отдельных съедобных частях животного? При каком содержании они появляются? Какое значение имеют эти остатки для здоровья человека (т. е. их токсичность и степень воздействия на человека)? Какими должны быть условия применения для обеспечения безопасности остатков (т. е. для каких видов, в какой дозе, в какие промежутки времени)?

В качестве условия, необходимого для одобрения нового лекарственного препарата, требуется период выдержки, т. е. определенный период времени до убоя, в течение которого препарат не применяется, а содержание остатков первичного соединения уменьшается до безопасного уровня. При введении лекарственных препаратов в корм сельскохозяйственным животным, от которых получают молоко, периодом выдержки будет являться период до продажи молока. Может потребоваться также программа принудительного контроля указанных условий на практике. Это в свою очередь требует разработки практического метода анализа остатков в пищевых продуктах.

Природа и применение лекарственных препаратов

В качестве лекарственных препаратов используется большое разнообразие естественных и создаваемых человеком веществ. Некоторые соединения имеют ограниченное применение, например анестезирующие вещества в хирургии или препарат для лечения определенной болезни у животных одного вида. Некоторые препараты могут быть использованы только в начальном периоде жизни животного для лечения или предотвращения состояния, встречающегося только у молодых животных. Другие соединения используются очень широко, в особенности при современной концентрации и механизации производства говядины, свинины и птичьего мяса. Эти соединения включают стимуляторы роста и антибиотики широкого спектра действия для профилактики и лечебных целей [87]. Особую проблему представляют антибиотики, которые даются животным и человеку (например, пенициллин и тетрациклин). В течение нескольких лет существовала дискуссия относительно того, что количество бактерий (например, сальмонелл), устойчивых к антибиотикам, увеличивается из-за субтерапевтического использования антибиотиков у сельскохозяйственных животных, в результате чего уменьшается эффективность антибиотикотерапии заболеваний человека.

Оценка безопасности питания действительно очень сложна из-за разнообразия соединений и различного их применения, а также потому, что лекарственные препараты, предназначенные для животных, в отличие от других пищевых добавок фармакологически активны. Остатки, которые попадают в организм человека, могут содержать не только остатки первичного соединения, но и остатки различных метаболитов. С этой практической точки зрения необходимо рассматривать химический

состав метаболитов, их содержание и токсикологическое значение. Токсичность первичного соединения и остатков метаболитов может варьировать от незначительных эффектов до канцерогенности.

Остатки некоторых лекарственных препаратов удаляются довольно быстро, причем содержание их в съедобной ткани может быть очень мало или отсутствовать совсем. Остатки других препаратов могут персистировать, что требует запрещения или длительного периода выдержки в зависимости не только от токсичности, но также от того, будет ли длительный период выдержки «действительно соблюдаться на практике». Например, максимальное время удаления препарата, скормливаемого бройлерам, равно 5 сут, а при скормливании курам-несушкам время выдержки яиц не может считаться практически целесообразным.

Наконец, необходимо отметить, что места преимущественной концентрации остатков (первичного соединения и метаболитов) также могут быть различны (мышечная ткань, печень, почки и т. д.). Любой допуск должен быть таким, чтобы обеспечить безопасность всех остатков, образующихся в результате применения лекарственного препарата. Он должен основываться на интенсивности удаления, местах концентрации, соблюдении разрешенного количества и времени удаления отдельных остатков.

Некоторые эндогенные соединения, например гормоны, встречаются в естественных условиях, однако их токсичность может вызвать беспокойство, когда их применение существенно повышает их естественное содержание у сельскохозяйственных животных. В этих случаях необходимо сначала определить первоначальное эндогенное содержание с учетом таких переменных, как порода, пол, возраст, состояние течки и географический регион.

При оценке безопасности лекарственных препаратов для животных применяют консервативный подход. Эти соединения проверяют на животных в значительно более высоких количествах, чем они могут быть у людей. Безопасность препаратов оценивают в зависимости от токсичности и степени воздействия. Кроме того, как и с другими пищевыми добавками, существует проблема переоценки безопасности лекарственных препаратов для животных в связи с добавлением к FFD&C Act некоторых новых требований.

Юридические положения, касающиеся лекарственных препаратов

FFD&C Act определяет лекарственные препараты для сельскохозяйственных животных следующим образом:

Термин «новый лекарственный препарат для животных» означает любой лекарственный препарат, предназначенный не для человека, а для жи-

вотных, включая любой препарат, который добавляют в корм животным. Определение термина не включает понятие препарата, состав которого неизвестен экспертам, имеющим научную подготовку и опыт оценки безопасности и эффективности лекарственных препаратов для животных, в качестве безопасного и эффективного при использовании в предписанных, рекомендованных или предлагаемых условиях, указанных на этикетке. Кроме того, препарат не будет считаться «новым лекарственным препаратом для животных», если в какое-либо время до 25 июня 1938 г. он попадал под действие закона о пищевых продуктах и лекарственных препаратах от 30 июня 1906 г. с поправками и его этикетка содержала такие же условия применения. Исключается также понятие препарата, состав которого в результате исследования препарата стал известен, но препарат не использовался в течение определенного времени в таких условиях; если препарат состоит целиком или частично из пенициллина, стрептомицина, хлортетрациклина, хлорамфеникола или бацитрацина или любого их производного, за исключением тех случаев, когда имеется опубликованный запрет министра, в котором говорится, что этот препарат не является новым лекарственным препаратом для животных.

Необходимо отметить, что юридическое определение лекарственных препаратов для животных включает то же исключение для GRAS веществ, как юридическое определение пищевых добавок. Неудивительно, что GRAS вещества для питания человека являются также GRAS веществами для животных [26].

Существует одно важное юридическое различие между лекарственными препаратами для животных и другими пищевыми добавками. Положение о пищевых добавках дает разрешение на производство и использования добавки, если выполняются условия положения. Однако в случае с лекарственными препаратами для животных существует эквивалент лицензии, который выдается только держателю одобренного препарата. Только он имеет право производить и распределять лекарственные препараты, а информация об эффективности и безопасности является собственностью.

FFD&C Act также определяет термин «корм для животных»: он означает состав, который предназначен для использования в качестве пищи для животных, но не для человека и который используется в качестве основного источника питательных веществ в рационе животного.

Современный закон, относящийся к лекарственным препаратам для животных основан на поправках, принятых в 1968 г. Эти поправки объединяют ранее существовавшие требования, необходимые для одобрения лекарственных препаратов для животных. Описана процедура получения одобрения нового лекарственного препарата для животных, начиная от подачи заявки на новый лекарственный препарат для животных.

Один из самых интересных аспектов FFD&C Act заключается в том, что он содержит пункт Делани. Этот пункт запрещает одобрение нового лекарственного препарата для животных, если «этот лекарственный препарат вызывает рак при потреблении человеком или животным». Корм и красящие добавки, предназначенные для животных, также попадают под действие этого пункта. Кроме того, «если остаток не обнаруживается (методами анализа, предписанными или одобренными министром в соответствии с правилами) в любой съедобной части такого животного после убоя или в любом продукте от животного после убоя или полученного от живого животного». Это исключение часто называют поправкой ДЭС. Она была включена в акт в качестве части поправок 1962 г. и была сохранена в поправках 1968 г., касающихся лекарственных препаратов для животных. Добавление исключения на отсутствие остатков было вызвано существованием более ранних санкций, которые позволяли некоторым изготовителям производить ДЭС (тем, кто получил одобрение до 1958 г.), а другим это запрещали [87]. Диэтилстильбэстрол (ДЭС) — синтетический гормон, который связан с возникновением рака у подопытных животных, является широко используемым стимулятором роста крупного рогатого скота. Он применяется также у людей в качестве лекарственного препарата для предупреждения

выкидыша и преждевременных родов, а также в качестве посткоитального контрацептивного средства [72]. В 1962 г. FDA поддержало поправку ДЭС, но в последующем наложило запрет на ДЭС, когда их остатки (в частях на миллиард) были обнаружены в съедобном мясе.

Требования чувствительности к канцерогенным остаткам лекарственных препаратов

Поправка ДЭС представляет собой логичную концепцию о том, что не первичный лекарственный препарат для животных, а остатки этого препарата и его метаболиты в пищевых продуктах имеют значение для безопасности человека. Однако интерпретация этого пункта в течение нескольких лет вызвала трудности. В 1973 г. FDA опубликовало методику рабочего определения требования на отсутствие остатков [88]. Это предложение впоследствии было снято и издано новое предложение «чувствительности метода» в 1979 г. [89]. Основная концепция этого положения заключается в том, что аналитический метод должен быть, по крайней мере, достаточно чувствительным для обнаружения уровня содержания остатков, соответствующего определенной степени риска заболевания человека раком при потреблении зараженной пищи. Величина обусловленного риска по FDA равна 1 : 1 000 000. Эта концепция важна не только для обеспечения безопасности пищевых продуктов животного происхождения, но она также утверждает тот факт, что в связи с невозможностью абсолютной безопасности питания целью контроля безопасности питания должно быть уменьшение риска до пренебрежимо низкого уровня. Следовательно, эта концепция имеет фундаментальное значение для практического контроля всех пищевых добавок.

Контроль лекарственных препаратов в перспективе

Уникальность проблем безопасности питания, возникающих в связи с применением лекарственных препаратов, требует большого внимания к вопросу их контроля, которое иллюстрируется, например, отчетом [90] Управления технологической оценки конгресса за 1979 г. Достоинства лекарственных препаратов для сельскохозяйственных животных с точки зрения профилактики и лечения болезней, увеличения массы, повышения продуктивности привели к широкому их использованию. Управление технологической оценки сообщило, что почти 100 % птицы, 90 % свиней и телят, 60 % крупного рогатого скота получают с кормом антибактериальные добавки и 70 % говядины вырабатывается из скота, которому скармливали добавки для увеличения массы [90]. Достоинства препаратов для животных совершенно очевидны, однако возникают споры по поводу риска, который они представляют для людей.

Беспокойство при внесении антибактериальных препаратов в корм скоту вызвано риском, связанным главным образом с увеличением количества устойчивых бактерий, а также с остатками лекарств и метаболитами, которые могут быть канцерогенными для потребителя.

FDA считает необходимым запретить использование кормов с низким содержанием пенициллина, использование тетрациклинов должно быть ограничено случаями, когда невозможна их замена другими препаратами, а также должно быть запрещено использование нитрофуранов и ДЭС. FDA продолжает поддерживать подход «чувствительности метода» с его пределом риска, равным 1 : 1 000 000, но считает, что ни нитрофураны, ни ДЭС не соответствуют предложенным критериям.

Управление технологической оценки определяет пять возможностей для конгресса: позволить FDA контролировать использование лекарственных препаратов под надзором конгресса; потребовать, чтобы FDA осуществило экономическую, а также научную оценку достоинств и риска; изменить

специальный подход, требующийся для канцерогенных препаратов; потребовать, чтобы FDA уменьшило использование антибактериальных средств в пищевых продуктах для людей и корме для животных; потребовать, чтобы в будущем были одобрены только те препараты, эффективность которых будет доказана. В настоящее время неясно, по какому пути пойдет конгресс, но в любом случае необходимо будет учитывать, что как и во всех других аспектах безопасности питания, использование препаратов для животных представляет определенный риск. Будущие достижения науки помогут объяснить этот риск, но не смогут полностью исключить его. При отсутствии контроля со стороны конгресса, вероятно, будет применяться концепция, заключенная в подходе «чувствительности метода» для минимизации риска. Очень трудно внедрить эту концепцию, но она должна способствовать контролю препаратов для животных на рациональной основе и, возможно, укажет направление к более рациональному контролю за другими компонентами нашей пищи.

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Быстрое развитие науки и изменения в характере потребления, а также обеспокоенность потребителей пищевыми добавками указывают на необходимость периодического обследования этого большого класса веществ. То же самое относится к другим аспектам безопасности питания. В 1977 г. FDA начало осуществлять периодические обследования [91]. Программа периодического обследования включает исследование GRAS веществ и информацию о безопасности прямых и косвенных добавок, а также красителей. Сюда включены более 2000 прямых пищевых добавок и красителей (около 1700 из них — это вкусовые вещества, многие из которых химически близки), а также красители, которые одобрены только для использования в лекарственных препаратах и косметических средствах, и около 10 000 косвенных добавок.

Эта программа отражает изменения в развитии химии и токсикологии. В связи с этим, как и при исследовании GRAS веществ, периодическое обследование включает оценку существующей информации о безопасности каждого вещества. Соединения, которые удовлетворяют минимальным требованиям современных стандартов, оцениваются со всех точек зрения, и в первую очередь со стороны их использования и воздействия на потребителя. Если информация о безопасности добавок не соответствует современным стандартам испытания, то для дальнейшего одобрения от изготовителя требуется представление дополнительных данных.

Периодическое обследование косвенных добавок подобно обследованию прямых добавок за одним важным исключением. В этом случае необходимо также определить характеристики перехода [19, 20, 92]. Важнейшим моментом обследования является анализ компонентов упаковочных материалов. Оценка безопасности этих компонентов заключается в комплексном исследовании характеристик перехода в зависимости от состава упаковки, предполагаемого использования продукта и токсикологических свойств.

Периодическое обследование лекарственных препаратов для животных является составным элементом периодического обследования пищевых добавок [93]. Современные лекарственные препараты для животных исследуются в виде групп препаратов однотипного действия, а различное их использование рассматривается индивидуально внутри каждой группы. Существует примерно 200 основных препаратов для животных и около 700 различных применений. Как и в случае других программ обследования безопасности, существующая информация по безопасности оценивается относительно современных стандартов. Отдельные препараты и их использование оцениваются в порядке очередности в зависимости от их токсичности, содержания остатков и распространенности. Составная часть периодического

обследования лекарственных препаратов заключается в определении чувствительности и практической ценности аналитического метода регулирования содержания остатков. Таким образом, периодическое обследование лекарственного препарата может потребовать улучшения метода обнаружения, а также дополнительных исследований токсичности.

Периодическое обследование лекарственных препаратов для животных отличается еще одной характеристикой, а именно аспектом метаболизма. Большинство современных одобренных препаратов были первоначально оценены без полного знания о воздействии остатков препарата (первичного соединения и метаболитов). Опыт показывает, что первичное соединение часто составляет только небольшую фракцию общего остатка. Например, общие остатки некоторых нитрофуранов на несколько порядков больше, чем остатки первичного соединения. Рассмотрение общего содержания остатков, таким образом, составляет решающую часть программы обследования лекарственных препаратов для животных.

В дополнение к программам периодического обследования, FDA в 1977 г. начало осуществлять проверку более 100 лабораторий, которые проводят испытания пищевых добавок [94]. Впоследствии были изданы правила лабораторной практики [95], которые обуславливают методику исследования препаратов.

Программы периодического обследования состоят из систематического обследования добавок в порядке очередности. Новые исследования безопасности должны проводиться в соответствии с правилами лабораторной практики, в результате чего информация о безопасности будет постоянно находиться на современном уровне и отвечать изменяющимся стандартам по химии и токсикологии, а также гарантировать безопасность для потребителей пищевых добавок.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. L. Hall, "Food Ingredients and Additives", in F. Clydesdale, Ed., *Food Science and Nutrition: Current Issues and Answers*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1979, pp. 116—150.
2. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, As Amended*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
3. R. Tannahill, *Food in History*, Stein and Day, New York, 1973.
4. E. F. Binkerd and O. E. Kolari, *Food Cosmet. Toxicol.*, 13, 655 (1975).
5. S. A. Goldblith, "Food and History: An Anecdotal Development of Man's Food and the Role of Gastronomy", *Nestle Research News* 1976/77, 5 (1977).
6. E. M. Whelan and F. J. Stare, *Panic in the Pantry*, Atheneum, New York, 1973.
7. W. C. Frazier, *Food Microbiology*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1967.
8. O. Anderson, *The Health of a Nation: Harvey Wiley and the Fight for Pure Food*, Univ. Chicago Press, 1958.
9. Food and Drug Administration, *Discussion of Priorities — Fiscal Year 1981 Planning Process*, Washington, D. C., May, 1979.
10. "Wodicka Rates Food Additive Hazard as Low", *Food Chem. News*, 12 (11), 49 (1971).
11. V. O. Wodicka, "Food Safety in 1973", *Proceedings of the Flavor and Extract Manufacturers Association*, Washington, D. C., 1973.
12. H. R. Roberts, "America's Food Supply — The Safest in the World", *The Food Protection Paradox Proceedings*, University of Minnesota, St. Paul, 1976.
13. R. L. Hall, *J. Inst. Can. Sci. Technol.*, 6 (1), 17 (1973).
14. National Science Foundation, *Chemicals Health*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1966.

15. P. Lehmann, *FDA Consumer*, 13 (3), 10 (1979).
16. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 44, 51233 (1979).
17. T. Larkin, *FDA Consumer*, 10 (5), 4 (1976).
18. R. L. Hall, *Nutr. Today*, 8 (4), 20 (1973).
19. T. Fazio, *Food Technol.*, 33 (4), 61 (1979).
20. S. G. Gilbert, *Food Technol.*, 33 (4), 63 (1979).
21. J. W. White, Jr., *J. Agr. Food Chem.*, 23 (5), 886 (1975).
22. J. W. White, Jr., *J. Agr. Food Chem.*, 24 (2), 202 (1976).
23. National Academy of Sciences, *Toxicants Occurring Naturally in Foods*, 2nd ed., Washington, D. C., 1973.
24. National Academy of Sciences, *Food Chemicals Codex*, Washington, D. C., 1966.
25. National Academy of Sciences, *Food Chemicals Codex*, 2nd ed., Washington, D. C., 1972.
26. *Code of Federal Regulations, Title 21: Food and Drugs*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979.
27. National Cancer Institute, *Bioassay of Butylated Hydroxytoluene (BHT) for Possible Carcinogenicity*, Carcinogenesis Technical Report Series, No. 150, Washington, D. C., 1979.
28. Food and Drug Administration, "Study of Dietary Nitrite in the Rat", MIT Report on Contract No. 223-74-2181, Washington, D. C., 1978.
29. H. R. Roberts, *Food Drug Cosmet. Law J.*, 34 (3), 153 (1979).
30. National Academy of Sciences, *Sweeteners: Issues and Uncertainties*, Washington, D. C., 1975.
31. Office of Technology Assessment, *Cancer Testing Technology and Saccharin*, U. S. Congress, Washington, D. C., 1977.
32. National Academy of Sciences, *The Safety of Artificial Sweeteners for Use in Foods*, Washington, D. C., 1955.
33. National Academy of Sciences, *Non-Nutritive Sweeteners*. Interim Report to the FDA, Washington, D. C., 1968.
34. National Academy of Sciences, *Safety of Saccharin for Use in Foods*, Washington, D. C., 1970.
35. National Academy of Sciences, *Safety of Saccharin and Sodium Saccharin in the Human Diet*, Washington, D. C., 1974.
36. National Academy of Sciences, *Saccharin: Technical Assessment of Risks and Benefits*, Washington, D. C., 1978.
37. National Academy of Sciences, *Food Safety Policy: Scientific and Societal Considerations*, Washington, D. C., 1979.
38. M. F. Cranmer, *Final Report on Saccharin*, Food and Drug Administration, Washington, D. C., 1978.
39. American Council on Science and Health, *Saccharin*, New York, 1979.
40. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 42, 19996 (1977).
41. D. L. Arnold, C. A. Moodie, B. Stavric, D. R. Stoltz, H. C. Grice, and I. C. Munro, *Science*, 197, 320 (1977).
42. T. W. Sweatman and A. G. Renwick, *Science*, 205, 1019 (1979).
43. G. P. Schoenig, *Procs Saccharin Working Group of the Toxicology Forum*, Washington, D. C., 1979.
44. F. W. Carlborg, *Proceedings of the Saccharin Working Group of the Toxicology Forum*, Washington, D. C., 1979.
45. Food and Drug Administration, *Preliminary Findings and Recommendations of the Interagency Saccharin Working Group*, Washington, D. C., 1977.
46. *Progress Report to the Food and Drug Administration from the National Cancer Institute Concerning the National Bladder Cancer Study*, Bethesda, Maryland, 1979.
47. A. S. Morrison and J. E. Buring, *New Engl. J. Med.*, 302, 537 (1980).
48. E. L. Wynder and S. D. Stellman, *Science*, 207, 1214 (1980).
49. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 39, 27317 (1974).

50. Health and Welfare Canada, *Proposal on Aspartame*, Information Letter No. 564, Ottawa, 1979.
51. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Dietary Sugars in Health and Disease—II. Xylitol*, Bethesda, Maryland, 1978.
52. B. Hunter, C. Graham, R. Heywood, D. E. Prentice, F. J. C. Roe, and D. N. Noakes, *Tumorigenicity and Carcinogenicity Study with Xylitol in Long Term Dietary Administration to Mice*, Huntingdon Research Centre, Huntingdon, England, 1978.
53. R. G. Allison, *Dietary Sugars in Health and Disease—IV. Mannitol*, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1979.
54. L. E. Gongwer, *Mannitol II: Lifetime Feeding Study of A-132-01320 in Three Strains of Female Rats*, ICI Americas Inc., Wilmington, Del., 1978.
55. H. E. Ginn, "The Renal Metabolism and Uses of Mannitol", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 607—612.
56. O. Touster, "The Metabolism of Polyols", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 229—239.
57. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Sorbitol as a Food Ingredient*, Bethesda, Maryland, 1972.
58. H. R. Moskowitz, "The Psychology of Sweetness", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 38—64.
59. H. Förster, "Comparative Metabolism of Xylitol, Sorbitol, and Fructose", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 259—280.
60. D. W. Thomas, J. B. Edwards and R. G. Edwards, "Toxicity of Parenteral Xylitol", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 567—590.
61. N. N. Potter, *Food Science*, 3rd ed., AVI, Westport, Conn., 1978.
62. K. K. Kimura and C. J. Carr, *Dietary Sugars in Health and Disease, I. Fructose*, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 1976.
63. Anonymous, "The Fabulous 14-Day Fructose Diet", *Family Circle*, February 20, 1979.
64. R. H. Herman, "Hydrolysis and Absorption of Carbohydrates and Adaptive Responses of the Jejunum", in H. L. Sipple and K. W. McNutt, Eds., *Sugars in Nutrition*, Academic, New York, 1974, pp. 146—172.
65. H. R. Roberts, "Sweeteners for the Food Industry", presented at 6th Annual ABC Technical Seminar, Gainesville, Florida, 1980.
66. Anonymous, *Nutr. Rev.*, 37 (4), 124 (1979).
67. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Caffeine as a Food Ingredient*, Bethesda, Maryland, 1978.
68. S. Garattini, "Selected Comparative Data on Metabolic and Kinetic Differences Between Human and Other Species", unpublished report to the International Life Sciences Institute, Washington, D. C., 1980.
69. "Retortable Pouch Petitions Held Up by New NCI Report", *Food Chem. News*, 21 (23), 37 (1979).
70. W. L. Pines, *FDA Consumer*, 9 (10), 4 (1976).
71. C. Maltoni and G. Lefemine, *Environ. Res.*, 7, 387 (1974).
72. A. L. Frank and M. D. Carlin, *Cancer*, Matthew Bender, New York, 1978.
73. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 41, 23940 (1976).
74. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 42, 13546 (1977).
75. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 42, 13562 (1977).
76. Manufacturing Chemists Association, *Progress Report to FDA on Two Year Study of Acrylonitrile in Drinking Water of Rats*, Washington, D. C.

77. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, *Food Additives and Contaminants Committee Interim Report on the Review of the Colouring Matter in Food Regulations*, Her Majesty's Stationery Office, London, 1979.
78. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 41, 41852 (1976).
79. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 43, 45611 (1978).
80. "Statisticians Discount Acceleration Effects of Red 40", *Food Chem. News*, 21 (14), 3 (1979).
81. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 44, 37212 (1979).
82. Federation of American Societies for Experimental Biology, *Evaluation of the Health Aspects of Caramel as a Food Ingredient*, Bethesda, Maryland, 1973.
83. E. J. Sinkeldam, *Influence of Pyridoxine Supplementation on Leucocyte Counts of Rats Fed Plain Ammonia Caramel in Civo Diet*, report to International Technical Caramel Association, Washington, D. C., 1978.
84. International Technical Caramel Association, *Caramel Color Update*, Washington, D. C., 1979.
85. M. K. Cordle, "When is a Residue a Residue?", presented at the Relay Toxicity and Residue Bioavailability Symposium, Paris, 1978.
86. M. K. Perez, *J. Toxicol. Environ. Health*, 3, 837 (1977).
87. Committee on Interstate and Foreign Commerce, *A. Brief Legislative History of the Food, Drug, and Cosmetic Act*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1974.
88. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 38, 19226 (1973).
89. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 44, 17070 (1979).
90. Office of Technology Assessment, *Drugs in Livestock Feed*, Volume I: Technical Report, U. S. Government Printing Office, 1979.
91. H. Hopkins, *FDA Consumer*, 11 (5), 8 (1977).
92. R. B. Davis, *Food Technol.*, 33 (4), 55 (1979).
93. M. K. Perez, "Drug Residue Safety", paper presented at the First Symposium on Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Baton Rouge, La., 1978.
94. J. M. Taylor, R. K. Biskup, and C. O. Schulz, *FDA By-Lines*, No. 4 (1979).
95. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 43, 59986 (1978).

Глава 7. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

(Дж. Доулл)

В предыдущих главах этой книги было проанализировано пять основных областей безопасности питания. Эти области касались вопросов относительно опасности, возникающей для человека на основе того, что известно и неизвестно (в основном последнее) об имеющемся в каждом случае риске. Как уже отмечалось, существует относительно мало информации о действительной опасности для человека. Существующие данные по безопасности питания состоят частично из отдельных наблюдений острых последствий при случайных воздействиях, некоторой клинической информации (например, терапевтического лечения витаминами) и ограниченного числа эпидемиологических исследований. Данные о токсичности состоят в основном из результатов исследований на животных. В последнее время появляется больше данных по исследованиям токсикологии с позиций генетики.

В связи со значительной зависимостью наших знаний по безопасности питания от результатов токсикологических исследований на животных для обеспечения дальнейшего прогресса необходимо рассмотреть эту область применительно ко всем аспектам безопасности питания.

В последние 20 и даже 10 лет значительно увеличилась важность и распространенность токсикологических исследований. Тем не менее методика исследований токсичности и их оценка находятся в состоянии изменения. Токсикология как научная дисциплина находится в тяжелых условиях не только из-за нехватки кадров и оборудования, но также из-за внутренней критики, которая подрывает доверие к ней.

Растущее беспокойство и путаница по вопросам безопасности пищевых добавок и химических веществ в окружающей среде, а также то, что получило название национальной канцерофобии, привели к многочисленным обследованиям безопасности существующих веществ, проверке старых и новых веществ и выработке новых методик испытаний. Примерами первого являются проводимые FDA периодические обследования GRAS веществ, прямых и непрямых добавок (см. главу 6), программа Национального ракового института по исследованию канцерогенеза и национальная программа по токсикологии. Примерами последнего являются многочисленные попытки разработки основных направлений проведения и оценки исследований токсичности, проводимых на животных, как, например, усилия Объединенной контрольной группы связи (EPA, FDA и Управления производственной безопасности и здоровья). Межведомственная контрольная группа связи (JRLG) опубликовала проект направлений для проведения различных острых токсикологических тестов, включая раздражение глаз, исследование оральной токсичности на грызунах, исследования кожной токсичности, ингаляционные пробы на крысах и исследования тератогенности на крысах, мышах и кроликах [1]. IRLG разрабатывает также направления проведения длительных исследований. Подобным образом в Великобритании разработан проект направлений для проведения испытания мутагенности, а также канцерогенности химических веществ [2, 3], что показывает международный характер этих тенденций. FDA издало правила лабораторной практики [4], в которых предусматриваются правила проведения, контроля и записи результатов исследований на животных.

Тенденция к стандартизации испытаний рассматривается некоторыми учеными с оговорками. Например, Комитет по выбору общепризнанных безопасных веществ (SCOGS) предупредил против разработки жесткой стандартизации протоколов оценки безопасности, отмечая, что при этом подходе не учитывается тот факт, что не все химические вещества реагируют одинаково. SCOGS считает, что необходимо иметь набор методов, которые позволяют видоизменять эксперименты в зависимости от природы и возможного использования данного вещества [5].

Современное обращение к токсикологии в свою очередь привело к признанию недостаточного количества токсикологов и экспериментального оборудования для осуществления всех желательных обследований, опытов и оценок. Логическим следствием этого признания была попытка определить соответствующую очередность разрешения этих проблем, предложенная Советом по безопасности питания [6].

Проблема подготовки новых токсикологов и специалистов родственных дисциплин при расширении существующих лабораторий может быть разрешена в течение определенного времени при соответствующем внимании и финансовой поддержке.

У общественности растет скептическое отношение к достоверности опытов на животных, в результате которых каждую неделю появляется новый канцероген. Это в особенности касается случаев, когда диетические продукты и напитки, бекон, ветчина и колбаса и даже пиво и шотландское виски попадают в сферу исследований. Предложенный запрет на сахарин вызвал такое возмущение общественности, что конгресс должен был вмешаться и задержать введение этого запрета. Возможность запрета на нитрит привела к оказанию давления на FDA с предложением пересмотреть результаты последних исследований на животных. Потребители обеспокоены тем, что если вещества, используемые в течение длительного времени, только теперь ассоциируются с неблагоприятными последствиями, то, значит, должно существовать много других вредных веществ, которые еще не иден-

тифицированы. Наконец, существует скрытый страх от того, что если не осуществлять тщательные научные исследования, то может разразиться несчастье, как в случае с талидомидом.

Вообще, соответствующие органы стремятся добиться более жесткого контроля. Как отмечалось выше, FDA ввело правила лабораторной практики. Отдельные федеральные агентства и IRLG разрабатывают стандартизованные направления проведения исследований и их записи, охватывающие целый ряд токсикологических исследований. Однако имеются тенденции к более гибкой политике контроля. Например, IRLG опубликовала отчет по вопросу процедуры оценки риска [7].

НАУКА И ОБЩЕСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА

Существующие научные проблемы характеризуются большими трудностями. Даже в том случае, если бы токсикологи могли точно определить риск, связанный с данным компонентом пищевого продукта остается нерешенным вопрос, заключающийся в контроле этого компонента. Хатт [8], например, подчеркивал при обсуждении пункта Делани, что противоречия в проблеме безопасности питания связаны большей частью с невозможностью отличить вопросы, требующие научного разрешения, от вопросов, связанных с политикой. Кроме того, политика и наука влияют друг на друга. В качестве примера можно привести обсуждение пункта Делани. Если общественные органы потребуют, чтобы пункт Делани был сохранен в своем первоначальном виде, расширен с тем, чтобы касаться не только опухолевых заболеваний, отменен полностью или каким-либо образом изменен, то это должно быть осуществлено на основе самых современных научных данных.

Принятие конгрессом в 1958 г. поправки о пищевых добавках, включая пункт Делани, в FFD&C Act было выражением как общественного мнения, так и научных знаний. В 1958 г. были споры о включении пункта Делани, однако большинство голосовало за его включение. С тех пор, однако, количество противников этого пункта возросло, и спор перерос в широкие дебаты. В 1962 г. в FFD&C Act был включен измененный пункт Делани с разрешением использования канцерогенного препарата или пищевой добавки в корме животных при условии, что остатки этого вещества не обнаруживаются в съедобных частях животного.

Прогресс науки после 1958 г. значительно влиял на обсуждение вопросов безопасности питания. Это относится в особенности к методике анализа. Экспертная группа по безопасности питания и питанию отметила, что «в настоящее время способность ученых обнаруживать мельчайшие количества химических веществ превзошла их способность интерпретировать эти результаты» [9]. Приводя ДЭС в качестве примера, экспертная группа указывает на современную чувствительность обнаружения в пределах 2 частей на миллиард, а в некоторых случаях даже частей на триллион, что является увеличением чувствительности в 50 и более раз с 1958 г. Для наглядности можно сравнить максимальное количество 2 части на миллиард ДЭС в печени с 4000 частей на миллиард в ростках пшеницы, 1500 части на миллиард в пшеничных отрубях, 2200 части на миллиард в соевом масле и 1800 части на миллиард в арахисовом масле. У женщин с массой тела 54 кг при среднем ежедневном потреблении печени, содержащей 2 части на миллиард ДЭС наблюдается повышение эстрогенной активности примерно в 2500—25 000 раз.

Кроме использования достижений аналитической химии, токсикологические тесты расширены исследованиями воздействия максимально допустимых доз *in utero* в двух поколениях, ставшими стандартными при исследованиях длительных воздействий. Это углубление знаний относительно отрицательных последствий создает дополнительные вопросы для общественности.

Совершенно правильно, конечно, разделить научные исследования от общественной политики, но если требуется лучшее понимание безопасности

питания, то потребуется больше, чем простое разделение этих вопросов. Мы должны признать, что токсикологические тесты не всегда дают ответы на вопросы, задаваемые общественностью. Можно обсуждать эту проблему, но токсикология должна в будущих исследованиях пищевой безопасности исследовать три области: вопросы токсикологии с ответами типа «да—нет», исследование токсичности и экстраполяция на человека данных, полученных в опытах на животных.

ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИИ, ТРЕБУЮЩИЕ ОТВЕТА ТИПА «ДА—НЕТ»

У части общественности и некоторых должностных лиц существует тенденция требовать конкретные ответы на вопросы, касающиеся безопасности компонентов пищевых продуктов, т. е. они безопасны или нет? Как уже отмечалось ранее, ответ на вопрос: «Вещество X токсично?» должен быть «да», так как все вещества токсичны при определенных условиях воздействия (даже незаменимые питательные вещества, рассматриваемые в главе 3). Парацельс, швейцарский алхимик врач, отмечал почти 500 лет тому назад, что «Все вещи ядовиты, так как нет ничего без ядовитых свойств. Вещь делает ядовитой только доза». Парацельс, вероятно, говорил на основании собственного опыта, так как считают, что он ввел в фармакопею ртуть, свинец и мышьяк. Для начала, таким образом, нет необходимости в токсикологических исследованиях для ответа на такой вопрос, так как ответ будет положительным.

Пункт Делани, а также основные требования FFD&C Act, касающиеся пищевых добавок ставят этот вопрос в отношении канцерогенеза. «Является ли данное вещество канцерогеном (для людей или животных) или нет?» Внимание обращается не на то, что понимается под термином «канцероген», не на тип вызываемой опухоли или относительную силу действия соединения. Также не уделяется внимания величинам дозы, частоте и характеру воздействия или другим факторам, обычно учитываемым при токсикологической оценке. Все эти моменты, которые не учитываются, имеют фундаментальное значение в оценке токсичности. Например, Колби [10] представил большое количество веществ, попадающих под общий термин «канцероген», и указал на необходимость ввести различия с помощью научных исследований. Совершенно очевидны другие многочисленные трудности, связанные с таким подходом, например, при превращении соединения в канцерогенную форму у животного.

Распространение философии «да—нет» может привести к автоматическому запрещению почти каждого рассмотренного вещества. Если подход «да—нет» логичен при рассмотрении канцерогенеза, то следующей биологической проблемой может быть мутагенез (является ли соединение мутагенным в любом эксперименте при любом исследованном уровне?), затем возникнут вопросы, связанные с воспроизводством и тератогенными эффектами, затем с воздействием на любой орган, и т. д.

Существует опасность того, что подход «да—нет» может отрицательно повлиять на рациональную оценку безопасности питания в других областях, например на тенденцию к стандартизации протоколов и правил проведения исследований на животных. Это иллюстрируется возможностью того, что отрицательный результат при отклонении от жестких правил будет неприемлемым для целей контроля, а исследование с положительными результатами, несмотря на допущенные отклонения от правил токсикологии, может классифицировать вещество как небезопасное. Две проблемы связаны с этими тенденциями. Они могут привести к ненужным исследованиям, отрывая от более важных проблем материальные средства. При этом они не гарантируют, что правильные вопросы задаются в различных случаях относительно определенного вещества. Уместно вспомнить в связи с этим предостережение Национальной академии наук:

«Нет замены для бдительности исследовательского и скептического ума, который принимает на себя полную ответственность за планирование, проведение и оценку результатов токсикологических экспериментов при определении безопасности. Если уменьшить эту ответственность, исключив зависимость от «вопросника», то теряется уверенность в том, что будет проведено ответственное, тщательное и эффективное исследование» [11].

Вполне понятна тенденция контрольных органов полагаться все в большей степени на подход с «вопросником», а не на так называемую токсикологическую оценку. FDA действует на основании закона, который во многих отношениях довольно негибок. Кроме того, подход с «вопросником» в значительной степени облегчает работу по контролю и устраняет необходимость в использовании и доказательстве научного суждения, которое бы потребовалось при других условиях. Наконец, этот подход обращается к юридическому уму, так как многие или даже большинство трудных вопросов в конце концов решаются в суде, где ответ «да — нет» лучше отвечает положению в этой организации, чем научный ответ, который, вероятно, будет «может быть».

Основной вопрос заключается в следующем: желаем ли мы, чтобы контрольные органы полагались на подход «вопросов и ответов». Если это так, то мы должны принять пункт Делани и положения по безопасности пищевых добавок в FFD&C Act, распространить их действие на все токсические эффекты, которые могут быть связаны с пищевыми продуктами. Однако необходимо учитывать, что расширение сферы действия данного подхода может привести в конечном счете только к отрицанию всей системы снабжения продуктами.

Кроме того, необходимо признание того, что токсикология — это развивающаяся наука. В связи с этим необходимо проводить различие между принятыми стандартными методами и теми, которые находятся в стадии разработки. Можно и необходимо учитывать данные тех и других, но должна существовать определенная гибкость при оценке результатов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Для понимания проблем безопасности питания и роли токсикологии в их оценке необходимо провести четкое различие между испытанием на токсичность и испытанием на безопасность. Для специалистов токсичность определяется как внутренняя способность вещества вызывать отрицательные последствия. Испытания на токсичность проводятся для того, чтобы идентифицировать эти последствия и определить, в какой степени они зависят от дозы. Основная цель испытаний на токсичность, таким образом, заключается в том, чтобы установить, какие именно последствия исследуемое вещество вызывает независимо от частоты, типа или уровня воздействия и определить характеристики реакции на вещество в зависимости от дозы. Для разрешения этих вопросов необходимо будет исследовать дозы, воздействие которых на человека маловероятно. Такие дозы могут быть настолько высокими, что их эффект обусловлен некоторыми вторичными механизмами, а не основным токсическим действием. Исследуемое вещество нельзя охарактеризовать с точки зрения токсичности без создания условий воздействия, достаточно тяжелых для выявления свойственных ему токсических эффектов и взаимосвязей между дозой и реакцией.

Тот факт, что дозы, используемые при определении токсичности, могут быть завышены с точки зрения воздействия на человека, не относится к вопросу о токсичности, однако этот факт крайне важен для разрешения проблемы безопасности. Учитывая, что абсолютная безопасность невозможна, ее можно определить как вероятность того, что отрицательные последствия не возникнут при воздействии исследуемого вещества в данной дозе и при данных условиях. Вполне возможно поэтому проводить иссле-

дования на животных и получить ответ на вопрос о безопасности при определенных условиях воздействия, но не получить информации о токсичности исследуемого вещества. И наоборот, исследование токсичности может обеспечить довольно полные данные о токсических эффектах и не ответить на вопрос о безопасности, если нет информации о фактическом воздействии на человека. Отдельное рассмотрение случая с раком, попадающее под действие закона (пункт Делани), вызвало широкие исследования и дебаты о применимости испытаний на токсичность, проводимых на животных, и возможности использования их результатов для оценки безопасности.

ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ НА ЧЕЛОВЕКА ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Информация о токсичности различных компонентов пищевых продуктов получена в основном в опытах на животных, в частности, на крысах и мышах. Это в особенности относится к исследованию канцерогенеза, хотя в последние годы получен значительный объем информации из различных областей генетической токсикологии. Общественность скептически относится к переносу на людей результатов опытов на животных, проводимых с дозами, величина которых значительно превышает дозы, потребляемые человеком. Два вопроса возникает в связи с этим, а именно, являются ли исследования токсичности, проводимые на животных, достаточными для предсказания опасности для человека, а если это так, то как осуществлять экстраполяцию.

Модель для исследования токсичности

На вопрос о применимости исследований на токсичность, проводимых на животных, необходимо дать квалифицированный положительный ответ. Токсикологи придерживаются мнения, что последствия, наблюдаемые в правильно проведенных опытах на животных и соответствующим образом интерпретируемые, применимы для человека, а такие опыты представляют собой оптимальный современный подход к проблеме без проведения действительных опытов на человеке. Например, Управление технологической оценки [12] настойчиво поддерживает опыты на животных при исследовании канцерогенеза: «Опыты на животных являются оптимальным современным методом предсказания канцерогенного действия веществ на человека. Все вещества, проявившие канцерогенность у животных, считаются потенциальными канцерогенами для человека; нет четких различий между веществом, вызывающим развитие рака у лабораторных животных и человека. Эмпирические доказательства поддерживают эту гипотезу».

Некоторые преимущества опытов на животных включают возможность изучения широкого разнообразия последствий от острого токсического действия до отдаленных последствий, таких, как возникновение рака. Можно изучать также действие вещества на воспроизводство и на потомство. В каждом случае можно вводить вещество несколькими способами (с кормом, питьевой водой или в инъекциях) для моделирования воздействия на человека. Основное преимущество опытов на животных заключается в факторе времени: нормальная продолжительность жизни и периода беременности у крыс и мышей позволяет в течение 2—3 лет оценить влияние на репродуктивную функцию, появление врожденных дефектов и результаты длительного воздействия.

Большие дозы, используемые в опытах на животных, представляют собой преимущество и недостаток. Мы ожидаем, что чем выше доза, тем выраженнее будет реакция. Доза, вызывающая, например, реакцию в 10 % случаев, не дает наблюдаемых последствий в эксперименте на животных, но такой уровень реакции у всего населения США представит серьезную проб-

лему. Возможность того, что такая реакция не будет замечена, компенсируется проведением опытов с максимально возможными дозами, что значительно увеличивает вероятность наблюдения эффекта. Недостаток этого метода заключается в том, что мы не получаем количественной информации о реакции при малых дозах (которые, вероятно, соответствуют воздействию на человека). Кроме того, проявлять осторожность необходимо при выборе дозы для того, чтобы результаты были значимыми. Это включает применение так называемой максимальной переносимой дозы (MTD), т. е. наибольшей дозы, которая заметно не повлияет на продолжительность жизни и не вызовет других токсических явлений у подопытных животных [13]. Существуют разногласия между токсикологами относительно определения MTD. Приводятся аргументы в пользу того, что в некоторых опытах на животных дозы были настолько велики, что они могли нарушить нормальную физиологию животного.

Существуют некоторые ограничения на использование животных для определения токсического действия различных веществ на людей. Основные ограничения касаются различий в кинетике между данным исследуемым видом и человеком, включая различия в абсорбции, распределении, метаболизме и экскреции. Кроме того, точки приложения могут быть различными у животного и человека. Определенные токсические эффекты, затрагивающие обучение и поведение, довольно трудны для оценки, хотя на эту область обращается все больше внимания, в результате чего возникает подраздел поведенческой токсикологии [14, 15].

Вообще, млекопитающие одинаковым образом метаболизируют большинство поглощаемых соединений, но могут существовать значительные различия между видами. Такие различия также наблюдаются в отношении других аспектов кинетики. В связи с этим токсиколог стремится выбрать животное, в организме которого соединение «ведет себя» так же, как у человека, и опыты ставятся более чем на одном виде для увеличения вероятности обнаружения отрицательных последствий. Практические ограничения времени, стоимости и логики привели к широкому использованию крыс и мышей в качестве моделей.

Исследования токсичности, непригодные для установления существования потенциальной опасности для человека, могут привести к ложно отрицательным или ложно положительным результатам. Постановка опытов на животных, принадлежащих к нескольким видам, способствует снижению вероятности обеих этих ошибок.

Необходимо отметить, что практически каждая форма рака у людей имеет экспериментальный дубликат у животных, и каждая форма многоклеточного организма подвержена заболеванию раком, включая растения, насекомых и рыб. Существует удивительное сходство между раком у людей и у подопытных животных. Конечно, иногда имеются значительные различия в подверженности различных видов, пород и индивидуумов раку, как и другим токсическим воздействиям. Поэтому, в особенности при количественном определении, те же ограничения и меры предосторожности относятся к точке приложения канцерогенного действия, как и к точке приложения любого другого токсического эффекта.

Короче говоря, подопытные животные могут быть полезными моделями при определении потенциальной опасности для человека. Однако ограничения, связанные с этими моделями, должны тщательно учитываться при определении потенциальной токсичности исследуемого вещества для человека. С этой целью токсиколог должен тщательно планировать, проводить и оценивать результаты опытов. Самые подробные и тщательные указания или юридические положения не могут заменить знания опытного токсиколога. Необходимо, чтобы вся имеющаяся информация была использована для оценки безопасности. Это должно включать природу исследуемого вещества [16], его метаболизм и кинетику у различных исследуемых видов и у человека. Необходимо учитывать не только положительные, но и отрицательные результаты, а также вспомогательную информацию, например эпидемиологические данные и результаты генетических исследований.

Методика оценки риска

Как указывалось ранее, информация о риске, связанном с данным компонентом пищи, имеется только в виде данных лабораторных опытов над животными. Данные обычно связаны с дозой, которая в несколько раз превышает обычное воздействие на человека. Проблема заключается в том, чтобы определить риск данного компонента пищи для человека. Традиционно результаты исследования токсического действия различных доз, полученные в опытах на животных, использовались для определения безопасного уровня для человека. Пороговую величину (дозу или уровень), не вызывающую последствий или вызывающую последствия, которые не отличаются от реакции контрольной группы, определяют исходя из данных исследования на животных. Полученные данные делят на коэффициент безопасности для получения безвредного для человека уровня.

Обычно коэффициент безопасности равен 100 (для отражения различий между животными вводится коэффициент, равный 10, для учета различной чувствительности человека и животных коэффициент также равен 10). В зависимости от данных по токсичности коэффициент безопасности может быть ниже 10, или наоборот, выше — 1000 или 2000 (в случае неуверенности или беспокойства относительно токсического эффекта). В некоторых случаях делают другие расчеты для определения допустимого суточного приема рассматриваемого вещества.

Коэффициент безопасности представляет собой, конечно, произвольную величину, но она частично оправдывается отмеченным разнообразием животных и возможностью большей восприимчивости человека. Кроме того, опыт показывает, что применение коэффициента безопасности при оценке лекарственных препаратов, пищевых добавок, пестицидов и других химических веществ, действию которых подвержен человек, дало хорошие результаты в течение многих лет. Однако, когда результатом токсического действия является возникновение рака, закон (пункт Делани) предписывает применение коэффициента безопасности при использовании пищевой добавки, красителя или лекарственного препарата, который вносят в корм сельскохозяйственным животным.

Концепция, воплощенная в пункте Делани, заключается в том, что агенты, вызывающие рак, не имеют порогового уровня или уровня, не вызывающего последствий. Независимо от малой величины дозы последствия будут, и потому не допускается присутствие какого-либо канцерогена независимо от силы его действия. Этот аспект подхода Делани к определению безопасности сильно критикуется, так как изменение реакции в зависимости от дозы вещества имеет фундаментальное значение не только для токсикологии, но и для всей биологии, включая медицину. При исследовании канцерогенов имеется мало доводов в пользу того, что их действие зависит от дозы, хотя эта зависимость, несомненно, существует. Однако имеются доводы в пользу того, что некоторые или все канцерогены имеют пороговый уровень или уровень, не вызывающий последствий, в некоторой точке кривой, изображающей действие в зависимости от дозы. Сторонники беспороговой концепции подчеркивают, что существование порога не было доказано экспериментально для какого-либо канцерогена. Это неопровержимый довод, так как невозможно доказать обратное. Отсутствие наблюдаемых последствий даже у очень большого количества животных доказывает только то, что существует, по крайней мере, низкая степень вероятности появления эффекта во всей популяции.

Вопрос о существовании порога для канцерогенов является важным моментом в проблеме безопасности питания, так как в оценке безопасности уровень, не вызывающий последствий, определяет допуск или другие ограничения на использование данного вещества. Довод о том, что полное разрешение вопроса о существовании порога для канцерогенов невозможно, останется актуальным в течение определенного времени. В то же время большинство токсикологов считает, что, хотя истинного порога может не

быть, для многих канцерогенов существует эффективный, или практический, порог, при котором ответная реакция достаточно слаба, чтобы иметь токсикологическое значение. Признание существования эффективных порогов логически приводит к заключению, которое многими поддерживается — канцерогены нужно регулировать в каждом отдельном случае с учетом зависимости действия от дозы. Основные правила, которые применяются в других областях токсикологии, можно отнести и к канцерогенам. Это позволит провести различия между канцерогенами на основе силы действия, а не на основе юридического подхода пункта Делани, который не дает возможности для дифференциации.

Пункт Делани вызвал к жизни большое количество научных и общественных дискуссий относительно его достоинств и недостатков. Наряду с дискуссиями много внимания уделялось математическим методам экстраполяции полученных на животных данных о зависимости реакции от дозы для того, чтобы определить степень риска для человека обычно при дозах, которые значительно ниже тех, что воздействуют на животных. Значимость этого метода определения риска заключается в том, что становится ненужной классификация вещества как безопасного или небезопасного, а также становится ненужной дискуссия о пороговых величинах. Если будет выбран приемлемый низкий уровень риска, методика экстраполяции может быть использована для установления соответствующих доз.

Вопрос о математическом методе экстраполяции риска не рассматривается подробно в этой книге, но краткое обобщение поможет лучшему пониманию данного вопроса. Необходимо подчеркнуть, что методика экстраполяции применялась в большинстве случаев только для определения риска канцерогенеза. Совет по безопасности питания [6] указал, что имеющую разные формы модель экстраполяции, которая служит для определения тетафетической зависимости действия от дозы, можно использовать для любой конечной цели, т. е. в острых и хронических экспериментах, в исследованиях мутагенеза или тератологии. Робертс [17] пошел дальше, выступая за замену коэффициентов безопасности методикой экстраполяции, заявляя, что «существует также мало доказательств того, что неканцерогенная реакция имеет пороговую величину, как и того, что канцерогенная реакция никогда не имеет пороговой величины».

В решении проблемы оценки риска использовались различные математические модели. Они рассматривались Советом по безопасности питания [6] и Робертсом [17], а также другими. Двумя наиболее распространенными моделями были следующие: модель Мантела—Бриана [18, 19] и так называемая одноходовая модель [20]. Обе модели использовались в основном для определения риска канцерогенности. Другими моделями являются многоступенчатая модель Армитаджа—Долла [21], фармакокинетическая модель Корнфельда [22] и гамма-многоходовая модель [23], причем последняя была рекомендована Советом по безопасности питания. Кроме того, были предложены математические модели [24, 25] для экстраполяции риска на основе продолжительности реакции. Говоря вообще, данные о времени реакции из исследований токсичности получить нельзя.

Трудно спорить о преимуществах или недостатках той или иной модели. Как отмечает Корнфельд [22], все модели отличаются следующими существенными недостатками:

- выбор модели влияет на расчетную дозу, соответствующую приемлемому уровню риска, в некоторых случаях на величину нескольких порядков;
- наблюдаемые данные о зависимости реакции от дозы часто могут одинаково хорошо соответствовать любой модели, не давая статистической основы для предсказания реакции при низких дозах;
- не существует четкой научной базы для выбора между альтернативными методиками экстраполяции.

Тем не менее использование такой методики в случае с канцерогенозом позволяет рассматривать вещества с точки зрения их потенциальной опасности и делать выводы в отношении контрольных мероприятий. Например, применение любой из этих методик, даже принимая в качестве дейст-

вительных данные о зависимости реакции от дозы, показывает, что любой риск возникновения рака, связанный с сахаринном, по крайней мере на несколько порядков ниже, чем для афлатоксина или диметилнитрозамина [6].

В обсуждении методов экстраполяции, подготовленных для Управления технологической оценки, Крамп и Мастерман [26] предупреждали, что выбранный метод должен, насколько это возможно, отражать известную или вероятную информацию, относящуюся к участвующим биологическим механизмам. Например, эти авторы указывают на теоретические доводы для рассмотрения «непосредственных канцерогенов», которые поддерживаются рядом авторов [27—29]. «Непосредственные канцерогены» сами (или их метаболиты) действуют на клеточном уровне, вызывая наследственное изменение, которое в конечном счете приводит к образованию опухоли. В этих случаях, а также в других, когда агент способствует процессу образования опухоли, можно привести довод, что функция зависимости реакции от дозы при малых дозах линейна (т. е. имеет положительный наклон) [30]. В связи с теоретическими доводами, которые могут быть выдвинуты, учитывая линейность функции при малых дозах и консерватизм в оценке риска, многие ученые поддерживают методы экстраполяции, основанные на линейности функции при малых дозах, если невозможно их исключить на основании знания участвующего механизма.

Невозможно с уверенностью применять модели экстраполяции до тех пор, пока мы не углубим наши знания о механизмах развития рака. Однако эти подходы находят все большее распространение в области контроля, например, FDA предложило применять одноходовую модель при исследовании лекарственных препаратов для животных [31].

КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПИТАНИЯ

В настоящее время существуют четыре возможности, связанные с пунктом Делани. Во-первых, можно оставить все как есть. Это удовлетворило бы некоторых, оставляя в неприкосновенности существенную путаницу и беспокойство. Второй подход заключался в расширении границ его действия. Это бы удовлетворило еще меньшее количество людей и увеличило путаницу и беспокойство, но, как нам кажется, именно в этом направлении мы идем. Третий подход заключается в отмене этого пункта. Этот подход имеет больше сторонников, чем любой предыдущий. Однако этого, вероятно, не произойдет и даже при отмене пункта Делани основные положения безопасности FFD&C Act оставили бы перед нами ту же проблему. Таким образом, остается четвертый подход, который заключается в том, чтобы каким-либо образом изменить пункт Делани.

Токсикологи разработали собирательный вариант модифицированного пункта Делани. Технический комитет общества токсикологов предложил следующую редакцию: «ни одна добавка не должна считаться свободной от риска возникновения рака, если обнаружено, что она вызывает рак при потреблении человеком или если после соответствующих опытов по оценке риска, представляемого пищевой добавкой для здоровья, обнаружено, что она вызывает рак у животных тех видов, которые метаболизируют добавку тем же образом, что и человек». Этот вариант содержит два важных аспекта метаболизма и оценки риска, которые необходимы для восстановления научной основы контроля безопасности питания.

Лоуренс [32] предложил, чтобы безопасность вновь определялась как суждение о приемлемости риска. Преимущество рассмотрения канцерогенов с точки зрения оценки риска заключается в признании того неопровержимого факта, что не все канцерогены похожи. Некоторые канцерогены отличаются большей способностью вызывать опухоли у людей, но не все опухоли человека подобны. Если включить оценку риска в процесс контроля, то можно будет количественно оценивать токсичность конкретных канцерогенов, а не в составе группы.

Спорный вопрос безопасности питания. Кроме отдельного спорного пункта Делани широко обсуждается общий спорный вопрос безопасности питания. Например, специалисты по контролю сами обратились к этому вопросу. Миллер [33] заявил, что система контроля должна установить категории риска (например, неизбежные загрязнения, пищевые добавки и красители, специи и ароматические травы, питательные вещества и т. д.); быть достаточно гибкой для того, чтобы допускать разумные ответные действия; допустить при возможности применение нескольких вариантов контроля; способствовать развитию поставок самых безопасных пищевых продуктов.

Национальная академия наук проанализировала направления в исследованиях безопасности питания и издала отчет с рядом рекомендаций в ответ на потребности Программы исследования сахара [34]. В рекомендациях указывалось, что основными чертами новой системы безопасности питания должны быть исчерпывающая полнота, различный подход к уровням риска, гибкость в различных обстоятельствах, образование, благо-разумный контроль, ответственность и юридические положения. Академия рекомендовала установить единый стандарт на безопасность всех компонентов пищевого продукта. Этот стандарт должен включать четыре категории риска (высокий, умеренный, низкий и отсутствие риска) с возможностями гибкого контроля в пределах каждой категории. Категория «отсутствие риска» должна включать вещества, которые не имеют признаков опасности и считаются безопасными на основании опыта их использования.

Различия во взглядах на вопрос контроля безопасности питания представлены в докладах Института технологов пищевой промышленности на симпозиуме 1979 г. по вопросу развития общественной политики в области безопасности питания [33, 35—40]. Несмотря на эти различия, все авторы докладов подчеркивают важность научного подхода и оценки риска в определении безопасности питания.

Во многих сферах жизни мы признаем, по крайней мере, подсознательно наличие риска и принимаем решения относительно своих поступков на основании степени риска. Хатт [41] обобщил ежегодный риск смерти в некоторых обычных областях жизни (см. ниже).

Вид деятельности	Риск смерти на 100 000 человек в год
Автомобильный транспорт	22,0 (1/4550)
Авиационный транспорт (один трансконтинентальный полет в год, 1974 г.)	0,3 (1/333 330)
Несчастные случаи в быту	1,2 (1/83 330)
Алкоголь (цирроз печени, 1974 г.)	16,0 (1/6250)
Любительский бокс (40 ч в год)	2,1 (1/47 620)
Лыжный спорт (40 ч в год)	3,0 (1/33 330)
Велосипедный спорт	1,0 (1/100 000)
Каное (40 ч в год)	40,0 (1/2500)
Альпинизм, (40 ч в год)	100,0 (1/1000)
Рыбная ловля (утопление)	1,0 (1/100 000)
Отдых (утопление)	1,9 (1/52 630)
Профессиональные	
летчики (гражданских авиалиний)	30,0 (1/3330)
водители грузовиков	10,0 (1/10 000)
пожарные (1971—1972 гг.)	80,0 (1/1250)
шахтеры (1970—1974 гг.)	130,0 (1/770)

Примечание. Таблица составлена на основе данных 1975 г. кроме отдельно обозначенных случаев.

Источник: P. B. H u t t , Food Drug Cosm. Law J. 33 (10), 558 (1978).

Приведенные данные показывают, что ни одна сфера жизни не свободна от риска. Однако риск, связанный с пищевыми продуктами, не настолько очевиден, как рассмотренные примеры. В предыдущих главах мы видели, что летальный исход, связанный с пищевыми продуктами, является, скорее, исключением, чем правилом. Мы видели также, что относимые за счет пищевых продуктов более тонкие токсические эффекты, возникающие естественным образом и в результате деятельности человека, трудно поддаются количественной оценке. Тем не менее, учитывая все то, что известно о риске пищевых продуктов, можно установить четкую перспективу для проблемы безопасности питания и определить вопросы первостепенной важности.

Новые направления в исследовании безопасности пищевых продуктов. Усилия правительства и промышленности не только удержать минимальный уровень риска, но и продолжать снижение этого уровня получили бы значительную поддержку для обеспечения безопасности питания с учетом национальных интересов.

Необходимо, чтобы политика в области безопасности питания охватывала бы потенциальные опасности всех видов, включая опасности микробиологического, естественного и другого происхождения, а также опасности, связанные с внешней средой и пищевыми добавками. Мы должны учитывать опасности естественного и искусственного происхождения, направлять усилия на решение первоочередных проблем, диктуемых степенью риска для человека. Кроме того, в предыдущей главе указывалась степень взаимодействия этих проблем друг с другом. Только всесторонний подход может быть действительно эффективным для поддержания и улучшения безопасности питания.

Согласованность также должна быть краеугольным камнем в обеспечении безопасности питания. Она не предполагает наличия жесткого опросника или подхода с точки зрения «да — нет». Она, скорее, предполагает общую основу, позволяющую решать индивидуальные проблемы в каждом отдельном случае. Основой согласованного решения должна быть оценка риска. Как указывалось ранее, такая оценка должна включать идентификацию типа, выраженность и время начала проявления неблагоприятных эффектов различия в чувствительности разных видов, различия в метаболизме и кинетике между подопытными животными и людьми, характеристики зависимости реакции от дозы, воздействие на человека, включая высокоуязвимые субпопуляции.

Поддержание и улучшение безопасности питания требует гибкости контроля и, следовательно, закона, являющегося базисом этой политики. Содержание различных компонентов пищевого продукта, вызывающих одинаковый тип и уровень риска, не обязательно регулировать одинаковым образом, если только риск не настолько велик, чтобы требовать жесткого контроля, или не настолько мал, чтобы требовать незначительного контроля или не требовать его вообще. Снижение уровня риска всегда должно быть целью контроля, однако средства для достижения этой цели всегда будут различными. За исключением случаев очевидного высокого уровня риска, что бывает редко, система контроля должна учитывать влияние на здоровье, пищевую ценность, наличие и приемлемость, а также стоимость продукта для потребителя. Такая гибкость контроля должна уменьшить риск без чрезмерного уменьшения сбыта пищевых продуктов. Кроме того, необходимо шире информировать потребителя, оставляя за ним свободу выбора продукта. Ярлыки и другие средства информации должны быть значительно улучшены в отличие от простого и вводящего в заблуждение предупреждения, как в случае с сахаринотом [41]. Пожалуй, наилучшим проявлением гибкости в системе контроля безопасности питания является написание Совета по безопасности питания: «целью контроля должно быть служение интересам потребителя, но не содействие производителю и не диктование условий потребителю. В существующей в настоящее время системе имеется много случаев произвольного ограничения свободы выбора» [42].

Если мы восстановим доверие общественности к ученым, в особенности к ученым в области контроля, сравнительный анализ должен играть большую роль в принятии решений по безопасности питания. Такие анализы могли бы в значительной степени способствовать улучшению общей безопасности питания и улучшить научную экспертизу, проводимую органами контроля. После оценки степени риска в каком-либо определенном случае органы контроля будут иметь право созывать соответствующую экспертную комиссию для анализа этой оценки. Членами комиссии должны быть общепризнанные специалисты в той или иной области, а не просто назначаемые «эксперты». По этому же принципу группы, интересы которых могут быть затронуты решением контрольных органов, должны иметь право организации такой экспертной комиссии. Единственным возражением против включения сравнительного анализа в процесс контроля является очевидная потребность контрольного органа иметь дело с критическими ситуациями. В критических случаях, требующих срочных действий, можно осуществлять временный контроль, который затем проверяется экспертной комиссией и, если в этом имеется необходимость, модифицируется. Важно, чтобы выводы экспертной комиссии стали известны общественности для того, чтобы она лучше поняла рассматриваемую проблему.

Участие общественности стало составной частью разработки правил контроля. Информация, собранная контрольным органом о данном компоненте пищи или проблеме питания, должна стать достоянием общественности, и необходимо просить присылать замечания до принятия каких-либо мер. В срочных случаях следует как можно быстрее объяснить общественности существо принятых мер. Публикуемая информация должна включать подробности о типах риска и потенциальном влиянии веществ на человека, а также о возможных способах контроля. При перечислении возможностей необходимо указать на последствия, включая любое уменьшение риска и влияние на стоимость для потребителя, наличие и приемлемость продуктов, пищевую ценность и любые последствия для здоровья. Информация должна быть сбалансированной и полной.

Еще одним моментом в проблеме безопасности питания и, пожалуй, самым важным является вопрос об образовании. Потребители начинают понимать, что абсолютная безопасность питания невозможна, и проявляют согласие взвешивать степень риска в данной ситуации относительно преимуществ, а затем действовать в соответствии со своим мнением. Однако немногие потребители имеют хотя бы начальные представления об экспериментах на животных или об их роли в предсказании опасности для человека. Еще меньшее количество людей знают о важности микробиологических опасностей, не знают, что незаменимые питательные вещества могут быть токсичными, не знают, что некоторые натуральные продукты могут содержать определенные токсические вещества. Многие потребители не знают о том, что продолжительность нашей жизни увеличивается и смертность от важнейших болезней, например, сердечных заболеваний, опухолей, уменьшается. Промышленность, правительство и учебные заведения плохо информируют потребителей о сложных проблемах безопасности питания. Для достижения успеха в области безопасности питания необходимо разъяснять потребителям основы безопасности питания, должен существовать механизм объяснения любых проблем, связанных с питанием, и причин принятия тех или иных мер. Осуществление указанных положений в области образования — нелегкая задача, но она может быть осуществлена при желании внедрить новую политику в области безопасности питания.

ВЫВОДЫ

Многие специалисты пищевой промышленности согласны с тем, что необходима новая политика в области безопасности питания, и даже согласны с многими ее составными элементами, но ее внедрение будет происходить медленно. Усовершенствование пункта Делани и соответствующих требо-

ваний в области безопасности питания может быть осуществлено с незначительными поправками FFD&C Act, но даже это потребует определенного времени. Ревизия закона о безопасности питания с включением согласованного определения риска и гибкости контроля потребует значительных изменений почти всех разделов Акта и соответствующих законов о пищевых продуктах. Новая общественная политика такого рода всегда развивается медленно.

Несмотря на указанные трудности, новая политика в области безопасности питания крайне необходима и должна быть разработана конгрессом, контрольными органами, промышленностью, академией наук, профессиональными обществами и заинтересованными общественными группами. Все эти группы должны разъяснить общественности, что мы не можем гарантировать общество, свободное от риска, а это касается пищевых продуктов так же, как и других сфер жизни. Мы должны упорно стремиться к тому, чтобы объяснить общественности в доступной форме сложную проблему безопасности питания. Только в этом случае потребители поймут сущность этих проблем и согласятся с фундаментальными изменениями, которые должны быть осуществлены в этой области.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Interagency Regulatory Liaison Group, *Draft I. R. L. G. Guidelines for Selected Acute Toxicity Tests*, Environmental Protection Agency, Washington, D. C., 1979.
2. United Kingdom Department of Health and Social Security, *A Consultative Document on Guidelines for the Testing of Chemicals for Carcinogenicity*, London, 1979.
3. United Kingdom Department of Health and Social Security, *A Consultative Document on Guidelines for the Testing of Chemicals for Mutagenicity*, London, 1979.
4. Food and Drug Administration, *Fed. Reg.*, 43, 59986 (1978).
5. Select Committee on GRAS Substances, *Fed. Proc.*, 36 (11), 2519 (1977).
6. Food Safety Council, *Food Cosmet. Toxicol.*, 16, Suppl. 2 (1978).
7. Interagency Regulatory Liaison Group, *Fed. Reg.*, 44, 39858 (1979).
8. P. B. Hutt, *Food Drug Cosmet. Law J.*, 33 (10), 541 (1978).
9. IFT Expert Panel on Food Safety and Nutrition, *The Risk/Benefit Concept as Applied to Food*, Institute of Food Technologists, Chicago, 1978.
10. A. C. Kolbye, Jr., *Proceedings of the Third Annual Meeting, The Toxicology Forum*, 84, Washington, D. C., 1979.
11. National Academy of Sciences, *Principles for Evaluating Chemicals in the Environment*, Washington, D. C., 1975.
12. Office of Technology Assessment, *Cancer Testing Technology and Saccharin*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1977.
13. I. C. Munro, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1, 183 (1977).
14. C. V. Vorhees, R. E. Butcher, R. L. Brunner, and T. J. Sobotka, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50, 267 (1979).
15. R. L. Brunner, C. V. Vorhees, L. Kinney, and R. E. Butcher, *Neurobehav. Toxicol.*, 1, 79 (1979).
16. G. M. Cramer, R. A. Ford, and R. L. Hall, *Food Cosmet. Toxicol.*, 16, 255 (1978).
17. H. R. Roberts, "Food Safety Risk Assessment", paper presented at Peer Review Seminar, Food Safety Council, Palo Alto, California, 1979.
18. N. Mantel and W. R. Bryan, *J. Nat. Cancer Inst.*, 27, 455 (1961).
19. N. Mantel, N. Bohidar, D. Brown, J. Ciminera, and J. Tukey, *Cancer Res.*, 35, 759 (1971).
20. D. Hoel, D. Gaylor, R. Kirschstein, U. Saffiotti, and M. Schneiderman, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1, 133 (1975).

21. P. Armitage and R. Doll, "Stochastic Models for Carcinogenesis", *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, Berkeley, California, 1961.

22. J. Cornfield, *Science*, 198, 693 (1977).

23. J. Cornfield, F. Carlborg, and J. Van Ryzin, "Setting Tolerance on the Basis of Mathematical Treatment of Dose Response Data Extrapolated to Low Doses", *Proceedings of the First International Toxicology Congress*, Lyon, France, 1978.

24. H. Druckrey, "Quantitative Aspects of Chemical Carcinogenesis", in R. T. Truhaut, Ed., *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs*, Springer-Verlag, Berlin, 1967, Monograph No. 7.

25. N. Chand and D. G. Hoel, "A Comparison of Models for Determining Safe Levels of Environmental Agents", in F. Proschan and R. J. Serfling, Eds., *Reliability and Biometry, Statistical Analysis of Lifelength*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pa., 1974, pp. 681—700.

26. K. S. Crump and M. D. Masterman, "Review and Evaluation of Methods of Determining Risks from Chronic Low-Level Carcinogenic Insult", in Office of Technology Assessment, *Environmental Contaminants in Food*, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1979, pp. 154—165.

27. R. Peto, "The Carcinogenic Effects of Chronic Exposure to Very Low Levels of Toxic Substances", paper presented at NIEHS Conference on Cancer Risk Estimation, Pinehurst, North Carolina, 1976.

28. K. S. Crump, D. G. Hoel, C. H. Langley, and R. Peto, *Cancer Res.*, 36, 2973 (1976).

29. H. A. Guess, K. S. Crump, and R. Peto, *Cancer Res.*, 37, 3475 (1977).

30. G. S. Watson, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 74, 1341 (1977).

31. Food and Drug Administration, *Fed Reg.*, 44, 17070 (1979).

32. W. W. Lowrance, *Of Acceptable Risk*, Kaufmann, Los Altos, California, 1976.

33. S. A. Miller, *Food Technol.*, 33 (11), 57 (1979).

34. National Academy of Sciences, *Food Safety Policy: Scientific and Societal Considerations*, Washington, D. C., 1979.

35. I. C. Munro, *Food Technol.*, 33 (11), 43 (1979).

36. R. Zeckhauser, *Food Technol.*, 33 (11), 47 (1979).

37. B. N. LaDu, Jr., *Food Technol.*, 33 (11), 53 (1979).

38. C. J. Brown, *Food Technol.*, 33 (11), 61 (1979).

39. J. M. Turner, *Food Technol.*, 33 (11), 63 (1979).

40. A. S. Clausi, *Food Technol.*, 33 (11), 65 (1979).

41. P. B. Hutt, *Food Drug Cosmet. Law J.*, 33 (10), 558 (1978).

42. Food Safety Council, *Food Technol.*, 34 (3), 79 (1980).

Предисло
Предисло

Глава 1.
История
Федераль
Опасности

О
О
О
О
О

Оценка
Список

Глава 2.

Возбудит
Распрост
Стафилок

С
М
Ф
С
П

Ботулиз

С
М
С
П

Интокс

Сальмо

Други

Борьб
С

Глава
Основ
Р

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	3
Предисловие	5
Глава 1. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ В ПЕРСПЕКТИВЕ (Г. Р. Робертс)	6
История безопасности питания	7
Федеральные законы, касающиеся пищевых продуктов	8
Опасности пищевого происхождения	9
Опасности микробного происхождения	10
Опасности питательных веществ	11
Опасности, связанные с загрязнениями из внешней среды	12
Опасности естественного происхождения	13
Опасности пищевых добавок и красителей	14
Оценка безвредности компонентов пищевых продуктов	15
Список использованной литературы	16
Глава 2. ОПАСНОСТИ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (Э. Х. Март)	18
Возбудители заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов	18
Распространенность заболеваний, связанных с употреблением пищевых продуктов	23
Стафилококковое пищевое отравление	24
Симптомы заболевания	24
Микроорганизм	24
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	25
Стафилококковые энтеротоксины	25
Пищевые продукты, вызывающие стафилококковую интоксикацию	29
Ботулизм	30
Симптомы и лечение заболевания	32
Микроорганизм	33
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	34
Ботулинические токсины	35
Пищевые продукты, вызывающие вспышки ботулизма	35
Интоксикация <i>Clostridium Perfringens</i>	36
Симптомы заболевания	37
Микроорганизм	37
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизма	38
Энтеротоксин <i>Clostridium Perfringens</i>	39
Пищевые продукты, вызывающие интоксикацию	40
Сальмонеллез	40
Симптомы и лечение заболевания	41
Микроорганизмы	43
Факторы, влияющие на жизнедеятельность микроорганизмов	45
Причины заболевания	53
Пищевые продукты, вызывающие сальмонеллез	54
Другие заболевания, связанные с употреблением пищевых продуктов	54
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	55
Энтеропатогенные <i>E. coli</i>	55
<i>Yersinia enterocolitica</i>	58
<i>Bacillus cereus</i>	58
Вирусы	60
Борьба с заболеваниями, связанными с употреблением пищевых продуктов	60
Список использованной литературы	62
Глава 3. ОПАСНОСТИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (В. Дж. Сталтс)	66
Основные питательные вещества и их функции	67
Витамины	73
Витамин А	74
Витамин D	76
Витамин Е	77
Витамин К	78

Взаимодействие витаминов А, D, E, K	79
Водорастворимые витамины	80
Антивитамины, или антагонисты витаминов	83
Витаминовые и минеральные добавки	85
Белки и аминокислоты	86
Потребность	86
Токсичность	87
Углеводы	91
Потребность	92
Токсичность	94
Алкоголь	96
Жиры и другие липиды	98
Потребность	98
Токсичность	99
Микроэлементы	101
Иод	104
Железо	105
Цинк	108
Медь	109
Фтор	110
Марганец	111
Кобальт	112
Селен	113
Хром	114
Молибден	114
Безопасность диеты в целом	115
Тенденции диеты	116
Современная диета в США	118
Изменения в диете	120
Модные диеты	121
Цели и направления диеты	121
Обогащение пищевых продуктов	123
Выводы	126
Список использованной литературы	128
Глава 4. ОПАСНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ЗАГРЯЗНЕНИЯМИ	
ИЗ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (А. К. Моиро, С. М. Шарбоно)	134
Промышленные загрязнения	136
Полихлордифенилы	137
Диоксины	139
Пентахлорфенол	139
Полихлордибензофураны	140
Гексахлорбензол	140
Мирекс	140
Дихлордифенилтрихлорэтан	141
Ртуть	141
Свинец	142
Кадмий	142
Мышьяк	143
Олово	143
Полибромдифенилы	144
Загрязнения из естественных источников	145
Ртуть	146
Кадмий	147
Мышьяк	147
Олово	148
Метаболизм и токсикология загрязнений из окружающей среды	149
Полихлордифенилы	149
Кадмий	150
Мышьяк	151
Ртуть	154
Свинец	156
Галогенизированные углеводороды	156
Меры контроля	163
Вопросы безопасности	164
Список использованной литературы	165

Глава 5. ОПАСНОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (Дж. В. Родрикс, В. А. Поланд)	170
Опасности, содержащиеся в пищевых продуктах	172
Существенные компоненты пищевых продуктов растительного происхождения	174
Оксалаты	174
Гликоалкалоиды в картофеле	176
Цианогенные гликозиды	177
Гемагглютинины	178
Кверцетин и подобные ему фенольные смолы, содержащиеся в растениях	178
Карататоксин	179
Фитоалексины	179
Отравление грибами	180
Токсины, вызывающие клеточные повреждения	181
Токсины, поражающие вегетативную нервную систему	182
Токсины, поражающие центральную нервную систему	183
Токсины, вызывающие желудочно-кишечное расстройство	184
Зобогенные вещества, имеющиеся в пищевых продуктах	184
Выводы	186
Природные компоненты почвы и воды, накапливающиеся в пищевых продуктах	186
Метаболиты микроорганизмов, развивающихся в пищевых продуктах	187
Микотоксины	187
Афлатоксины	188
Патулин	192
Зеараленон	194
Трихотецены	196
Охратоксин	199
Стеригматоцистин	201
Другие микотоксины	202
Соединения растительного происхождения, загрязняющие продукты	203
Кониины	203
Пирролизидиновые алкалоиды	203
Морские токсины	205
Паралитическое отравление моллюсками и ракообразными	206
Сигуатера	209
Отравление тетродотоксином	211
Скомброидное отравление	212
Другие токсичные вещества	213
Соединения, образующиеся при хранении, переработке и приготовлении пищевых продуктов	213
Биологически активные амины	213
Нитрозамины	215
Окисленные жиры	215
Многоядерные ароматические углеводороды	216
Мутагены в жареных продуктах	216
Средства борьбы с опасностями естественного происхождения	217
Опасности природного происхождения в пищевых продуктах	222
Выводы	224
Список использованной литературы	224
 Глава 6. ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ (Г. Р. Робертс)	228
Описание и использование пищевых добавок	229
Пищевые добавки — техническое применение термина	232
Воздействие пищевых добавок на человека	233
Технические условия на пищевые добавки	236
Пищевые добавки — юридическое применение термина	236
Общепринятые безопасные вещества (GRAS)	237
Прямые пищевые добавки	241
Примеры GRAS и пищевых добавок	242
Антиоксиданты	242
Нитриты и нитраты	243
Подслащивающие вещества	250
Кофеин	251
Косвенные пищевые добавки	252
Технологические вещества	253
Компоненты упаковки	253

Красители	255
Юридические требования к красителям	255
Апробированные красители	256
Неапробированные красители	258
Лекарственные препараты, применяемые для сельскохозяйственных животных	261
Природа и применение лекарственных препаратов	262
Юридические положения, касающиеся лекарственных препаратов	263
Требования чувствительности к канцерогенным остаткам в лекарственных препаратах	265
Контроль лекарственных препаратов в перспективе	265
Периодическое обследование пищевых добавок	266
Список использованной литературы	267
 Глава 7. БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТАНИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ (Дж. Доулл)	270
Наука и общественная политика	272
Вопросы токсикологии, требующие ответа типа «да — нет»	273
Исследования токсичности и безопасности	274
Экстраполяция на человека данных, полученных в опытах на животных	27
Модель для исследования токсичности	276
Методика оценки риска	277
Контроль безопасности питания	278
Выводы	282
Список использованной литературы	283

Говард Р. Робертс, Элмер Х. Март,
Яла Джин Сталтс, Айан К. Монро,
Сильвия М. Шарбоно, Джозеф В. Родрикс,
Альберт Е. Поланд, Джон Доулл

БЕЗВРЕДНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Заведующая редакцией Л. В. Корбут
Редактор Е. Н. Соколова
Художник Б. Г. Дударев
Художественный редактор Т. Н. Мельникова
Технический редактор Т. С. Пронченкова
Корректоры Г. Ю. Волкова, Т. М. Завгородняя

ИБ № 5305

Сдано в набор 11.09.84. Подписано в печать 11.12.85. Формат 60×90^{1/16}. Бумага кн.-жур-
нальная. Литературная гарнитура. Высокая печать. Усл. п. л. 18. Усл. кр.-отт. 18.
Уч.-изд. л. 21,23. Тираж 7000 экз. Заказ 2053. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени ВО «Агропромиздат», 107807, ГСП, Москва, Б-53,
Садовая-Спасская ул., 18.

Ленинградская типография № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского
объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при
Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной тор-
говли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.

ных

твенных

255

255

256

258

261

262

263

265

265

266

267

270

272

273

274

27

276

277

278

282

283

кн.-жур-
отт. 18.

за, Б-53.

адского
ма при
ой тор-

500pA-729

Sp. 80a



СЕРИЯ ПРОЦЕССОР